

PCT

世界知的所有権機関

国際事務局

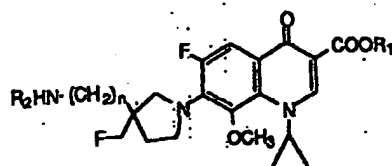


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 401/04, A61K 31/47		A1	(11) 国際公開番号 WO 94/14794
		(43) 国際公開日 1994年7月7日 (07.07.94)	
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01925 (22) 国際出願日 1993年12月28日 (28. 12. 93) (30) 優先権データ 特願平 4/358515 1992年12月28日 (28. 12. 92) JP 特願平 5/82721 1993年3月16日 (16. 03. 93) JP 特願平 5/188904 1993年6月30日 (30. 06. 93) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 日本たばこ産業株式会社 (JAPAN TOBACCO INC.) (JP/JP) 〒140 東京都品川区東品川四丁目12番62号 Tokyo, (JP) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) (JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 斉藤 明 (SAITO, Akira) (JP/JP) 上里新一 (UESATO, Shin-ichi) (JP/JP) 岩田裕光 (IWATA, Hiromitsu) (JP/JP) 〒569 大阪府高槻市茶町1番1号 日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所内 Osaka, (JP) 青 英木 (AO, Hideki) (JP/JP) 黒田 毅 (KUBODA, Tsuyoshi) (JP/JP) 川崎和幸 (KAWASAKI, Kazuyuki) (JP/JP)		森口明彦 (MORIGUCHI, Akihiko) (JP/JP) 池田敬史 (IKEDA, Yoshifumi) (JP/JP) 〒871 福岡県東上郡古賀町大字小枝955番地 吉富製薬株式会社 創薬研究センター内 Fukuoka, (JP) (74) 代理人 弁理士 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime) 〒541 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 湯木ビル Osaka, (JP) (81) 指定国 CA, JP, KR, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). 添付公開書類 国際調査報告書 請求の範囲の補正の期限前であり、補正書受領の際には再公開される。	

(54) Title : 8-METHOXYQUINOLONECARBOXYLIC ACID DERIVATIVE

(54) 発明の名称 8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体



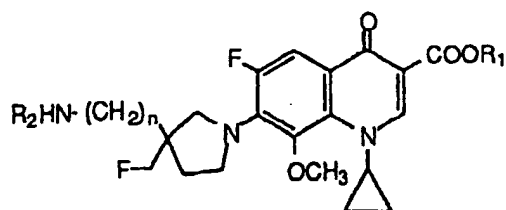
(I)

(57) Abstract

An 8-methoxyquinolonecarboxylic acid derivative represented by general formula (I), and optical isomers, pharmaceutically acceptable salts and hydrates thereof, wherein R₁ represents hydrogen, lower alkyl, phenylalkyl or an *in vivo* hydrolyzable ester residue; R₂ represents hydrogen or methyl; and n represents an integer of 0 or 1. This derivative has a wide antimicrobial spectrum based on the activity potentiated *in vitro* and *in vivo* against gram-positive bacteria while retaining the potent antibacterial activity of the conventional quinolonecarboxylate bactericides against gram-negative bacteria. Since it scarcely has problematic side effects and is reduced in toxicity, it is promising as a bactericide having more excellent clinical effects.

(57) 要約

一般式



(式中、R₁ は、水素原子、低級アルキル基、フェニルアルキル基又は生体内で加水分解され得るエステル残基を意味し、R₂ は水素原子又はメチル基を意味し、n は、0 又は1の整数を意味する)

で表される 8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

本発明の 8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体は、従来のキノロンカルボン酸系抗菌剤のグラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ、グラム陽性菌に対して *in vitro* 及び *in vivo* で増強された効力から広い抗菌力を有する。また、問題とされる副作用がほとんどなく、低毒性を示すことから、抗菌剤としてより優れた臨床的效果が期待される。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT	オーストリア	DE	ドイツ	KR	大韓民国	PL	ポーランド
AU	オーストラリア	DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	PT	ポルトガル
BB	バルバドス	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	RO	ルーマニア
BE	ベルギー	FI	フィンランド	LK	スリランカ	RU	ロシア連邦
BF	ブルキナ・ファソ	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SD	スーダン
BG	ブルガリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SE	スウェーデン
BJ	ベナン	GB	イギリス	MC	モナコ	SI	スロヴェニア
BR	ブラジル	GE	ジョージア	MD	モルドバ	SK	スロヴァキア共和国
BY	ベラルーシ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SN	セネガル
CA	カナダ	GR	ギリシャ	ML	マリ	TD	チャード
CF	中央アフリカ共和国	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TG	トーゴ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MR	モーリタニア	TJ	タジキスタン
CH	スイス	IT	イタリア	MW	マラウイ	TT	トリニダードトバゴ
CI	コート・ジボアール	JP	日本	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KE	ケニア	NL	オランダ	US	米国
CN	中国	KG	キルギスタン	NO	ノルウェー	UZ	ウズベキスタン共和国
CS	チェッコスロヴァキア	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NZ	ニュージーランド	VN	ヴェトナム
CZ	チェッコ共和国						

明 細 書

8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体

技術分野

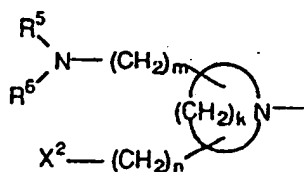
本発明は、新規なキノロンカルボン酸誘導体に関する。更に詳しくは、極めて優れた抗菌活性、安全性等、抗菌剤として要求される諸々のクライテリアを十分に満足し得る諸性質を有する新規な8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物に関する。

背景技術

今日様々な化学構造を有するキノロンカルボン酸誘導体が合成され、開発され、市販されており、これらのキノロン系抗菌剤は一般的にグラム陽性菌およびグラム陰性菌に対して広範囲に抗菌力を有する。

これらキノロンカルボン酸の7位置換基として環状アミノ基を有する化合物も既に数多く知られている。また、より優れた化合物を見出すべく、それら7位の環状アミノ基を更に種々の置換基で修飾しようとする試みも盛んであり、例えば(3-アミノメチル-3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)基のごとく、環状アミノ基を構成する同一炭素原子に同一又は異なる二つの置換基(上記の例ではアミノメチル基とヒドロキシ基)をジェミナル状にジ置換した環状アミノ基も知られている。

例えば、特開昭62-19583号公報には、キノロンカルボン酸の7位に

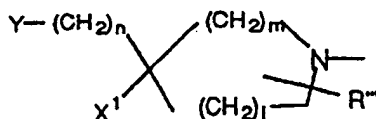


(式中、各記号は上記明細書に記載のとおりである)

により表される環状アミノ置換基を有する化合物が開示され、更に、具体例としてアミノメチル基とフルオロ基が3位でジェミナルに置換してなるピロリジニル基、即ち(3-アミノメチル-3-フルオロ-1-ピロリジニル)基を7位に有する実施例が開示されている。しかしながら、本発明における7位環状アミノ基

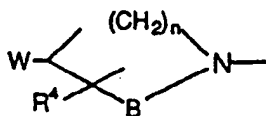
のごとき置換基を有する化合物についての具体的例示は皆無であり、しかも 8 位置換基は水素原子又はハロゲン原子に限定されるものであって、8 位置換基としての低級アルコキシ基を導入する旨の開示もなければ、それを示唆する記載もない。

また、特開平 1-226883 号公報には、キノロンカルボン酸の 7 位に



(式中、各記号は上記明細書に記載のとおりである)

により表される環状アミノ置換基を有する化合物が開示され、実施例として、例えば 7 位に (3-ヒドロキシ-3-メチルアミノメチル-1-ピロリジニル) 基を有するとき化合物が開示されている。また、置換基の例示として (3-アミノ-3-フルオロメチル-1-ピロリジニル) 基のごとき名称の記載も見受けられるが、これは単にそのような環状アミノ置換基名が羅列列記されているのみであり、具体的な化合物はいずれも 7 位のピロリジノ基の 3 位に置換基として水酸基を有する特定のピロリジノ基である。しかも、8 位置換基は水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等であって、8 位置換基としての低級アルコキシ基を導入する旨の開示もなければ、それを示唆する記載もない。また、特開昭 63-198664 号公報には、キノロンカルボン酸の 7 位に



(式中、各記号は上記明細書に記載のとおりである)

により表される環状アミノ置換基を有する化合物が開示され、実施例として、例えば (3-アミノメチル-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル) 基を有するとき化合物が開示され、更に、7 位環状アミノ置換基として、(3-アミノ-3-

メチル-1-ピロリジニル) 基等の置換基名が例示されている。しかしながら、同公報には、フルオロメチル基のごとき置換基とともに、アミノ基又はアミノメチル基が環構成炭素原子にジェミナル状に直接置換してなる7位環状アミノ置換基を示唆するような記載はない。また、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、第35巻(25)、第4745～4750頁、(1992)には、7-(3-アミノメチル-3-メチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸及び7-(3-アミノ-3-メチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸が記載されているが、キノロンカルボン酸の7位のピロリジノ基にアミノ基又はアミノメチル基とフルオロメチル基がジェミナル状に置換したピロリジノ基を示唆するような記載はない。また、特開平2-124873号公報には、キノロンカルボン酸の7位に前述の特開昭63-198664号公報と同様の環状アミノ基を有し、さらに8位には、フッ素で置換されたメトキシ基を有する化合物が開示されているが、具体例として1-シクロプロピル-8-ジフルオロメトキシ-6-フルオロ-7-(3-アミノ-4-メトキシメチルピロリジン-1-イル)-1, 4-ジヒドロ-4-オキソキノリン-3-カルボン酸1塩酸3/2水和物等が記載されているのみであり、7位環状アミノ基にジェミナル状に置換基を有するものは単に羅列列記されているにすぎない。さらに、それら7位の環状アミノ基にはフルオロメチル基が他の置換基とともにジェミナル状に置換されている旨の記載もしくはそれを示唆する記載は全くない。また、特開昭62-252772号公報には、8位にメトキシ基を有し、さらに7位に環状アミノ置換基を有するような化合物の開示はあるが、具体例として3-アミノ-4-メチルピロリジニル基等が開示されるに止まり、ピロリジノ基のごとき環状アミノ基を、更にフルオロメチル基と共にアミノ基やアミノメチル基等でジェミナル状に置換することを示唆するような記載はない。

上記のごとく、今日まで様々なキノロン系抗菌剤が合成され、開発され、また、

臨床の場で使用されているが、最近これらキノロン系抗菌剤に対して抵抗性を示す耐性菌が出現し、有効性を低下させている。特に現在臨床治療上重篤な問題としてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）による感染症があり、これらの感染症を治療するためキノロン系抗菌剤の汎用とともに、キノロン耐性菌も出現し、その多くが多剤耐性化したキノロン耐性MRSAであるという新たな問題点を呈している。

さらに、尿路感染症の分野では、経口セフェム剤が無効な表皮ブドウ球菌や腸球菌が出現し、最近ではキノロン系抗菌剤にも耐性を示すようになり、複雑性尿路感染症の起炎菌として問題になっている。

しかし、MRSAに対して β -ラクタム剤はほとんど効果がなく、また、最近開発されているキノロン系抗菌剤は一部のMRSAに対して効果を示すが、いまだ十分とはいえない。さらに、キノロン耐性のMRSA、表皮ブドウ球菌または腸球菌に対してはキノロン系抗菌剤もほとんど効果を示さないのが現状である。

現在、このように多剤耐性化したMRSAに対してはバンコマイシンやアルベカシンが注射剤として臨床使用されているにすぎず、経口剤としてこれらに代わり得るものが全くないというのが現状である。

したがって、従来のキノロン系抗菌剤のグラム陰性菌に対する抗菌力を維持するとともに、MRSAおよびキノロン耐性のMRSA、表皮ブドウ球菌または腸球菌などを含むグラム陽性菌に対してもさらに強い抗菌力を有し、しかも安全性の高い薬剤の創製が望まれている。

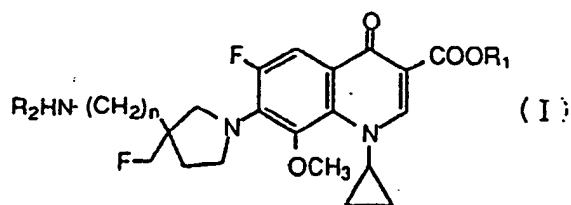
発明の開示

本発明者らは、上記課題を解決するためにキノロンカルボン酸の7位の環状アミノ基に種々の置換基を置換させた結果、環状アミノ基上の同一炭素からジェミナル状に置換された構造を有する環状アミノ基が強い抗菌力を有し、特にその環状アミノ基はピロリジノ基が強い抗菌力を有し、そしてピロリジノ基にジェミナル状に置換された置換基としては、一方がフルオロメチル基であり、他方がアミノ基、アミノメチル基、メチルアミノ基、メチルアミノメチル基のいずれかである構造を有する置換基が特に強い抗菌力を有すると共に、幅の広い抗菌力を有し、

かつ安全性の面でも優れ、しかもキノロンカルボン酸の 8 位にはメトキシ基を置換させることによって、光毒性等の治療上好ましくない効果を著しく軽減させ、物質構造上の安定性も増すことを見出した。一方、本発明者らは、同時にキノロンカルボン酸の 8 位にメトキシ基を有し、7 位に 3-アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジノ基、3-アミノメチル-3-ヒドロキシメチルピロリジノ基または 3-アミノメチル-3-アミノピロリジノ基を有する化合物を、それぞれ新規に合成したところ、これらの化合物はいずれも所期の抗菌力を示さないことを確認した。キノロンカルボン酸の 7 位の置換基を構成するピロリジノ基の同一炭素原子に特定の二つの異なる置換基（一方はフルオロメチル基であり、他方はアミノ基、アミノメチル基、メチルアミノ基、メチルアミノメチル基のいずれかである）がジェミナル状に導入されており、かつ 8 位にメトキシ基を有するような特定の新規なキノロンカルボン酸誘導体またはその光学異性体が、グラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持するとともに、グラム陽性菌に対し従来のキノロン系抗菌剤より強力な抗菌力を示し、特に、キノロン耐性の MRSA、表皮ブドウ球菌または腸球菌等に対しても強い抗菌力を有し、また光毒性等の副作用が著しく軽減されることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明の詳細は下記のとおりである。

(1) 下記一般式



(式中、R₁ は、水素原子、低級アルキル基、フェニルアルキル基又は生体内で加水分解され得るエステル残基を意味し、R₂ は水素原子又はメチル基を意味し、n は、0 又は 1 の整数を意味する)

で表される 8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物（以下、化合物 (I) ともいう）。

(2) R_1 = 水素原子、 $n = 0$ である上記(1)記載の8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

(3) R_1 = 水素原子、 $n = 1$ である上記(1)記載の8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

(4) 7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、及び1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピロリジン-1-イル)-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸から選ばれる上記(1)記載の8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

(5) 7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、(R)-7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、及び(S)-7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸から選ばれる上記(1)、(2)又は(4)記載の8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

(6) (S)-7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)

－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸又はその製薬上許容しうる塩。

(7) 7－(3－アミノメチル－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル)－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、(R)－7－(3－アミノメチル－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル)－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸、及び(S)－7－(3－アミノメチル－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル)－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸から選ばれる上記(1)、(3)又は(4)記載の8－メトキシ－キノロンカルボン酸誘導体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

(8) (S)－7－(3－アミノメチル－3－フルオロメチルピロリジン－1－イル)－1－シクロプロピル－6－フルオロ－1，4－ジヒドロ－8－メトキシ－4－オキソ－3－キノリンカルボン酸又はその製薬上許容しうる塩。

(9) 上記(1)乃至(8)記載の8－メトキシ－キノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体又はそれらの製薬上許容しうる塩、又はその水和物と製薬上許容しうる担体からなる医薬組成物。

ここで、本発明において種々の定義に用いる語句の意味は以下のとおりである。

「低級アルキル基」とは、炭素原子数1乃至6好ましくは1乃至4の直鎖又は分枝状のアルキル基を意味し、具体的にはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、第2級ブチル基、第3級ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基等である。R₁の低級アルキル基として特に好ましいのはメチル基、エチル基等の炭素数1乃至4のアルキル基である。

「フェニルアルキル基」とは、フェニル基が置換された前記のごとき低級アルキル基を意味し、この場合フェニル基はメチル基、エチル基、メトキシ基、エトキシ基等で置換されてもよい。具体的には、ベンジル基、フェニルエチル基、p－メチルベンジル基等を、特に好ましくはベンジル基を挙げることができる。

「生体内で加水分解され得るエステル残基」とは、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-アセトキシエチル、1-ピバロイルオキシエチル等のアルカノイルオキシアルキルエステル；エトキシカルボニルオキシメチル、1-エトキシカルボニルオキシエチル等のアルコキシカルボニルオキシアルキルエステル；フタリジル、ジメトキシフタリジル等のフタリジルエステル；カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、N-メチルカルバモイルメチル、N, N-ジメチルカルバモイルメチル、N, N-ジエチルカルバモイルメチル等のカルバモイルアルキルエステル；メトキシメチル、メトキシエチル等のアルコキシアルキルエステル；アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル等のアミノアルキルエステル；メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、メチルアミノプロピル、エチルアミノメチル、エチルアミノエチル、エチルアミノプロピル、ジメチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチル、ジエチルアミノプロピル等のアルキルアミノアルキルエステル；モルホリノエチル等のモルホリノアルキルエステル；ピペリジノエチル等のピペリジノアルキルエステル；メチルフェニルアミノ等のアルキルフェニルアミノエステル；1-シクロヘキシルオキシカルボニルエチル等のシクロアルキルオキシカルボニルアルキルエステル又は5-メチルー1, 3-ジオキソレン-2-オン-4-イルメチルエステル等を挙げることができる。

一般式(I)の化合物の塩としては酸付加塩、金属塩、重金属塩等を挙げることができる。酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等の無機酸との塩、パラトルエンスルホン酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、メタンスルホン酸、クエン酸、乳酸、マレイン酸、フマル酸、酢酸、酒石酸等の有機酸との塩等が挙げられ、金属塩としてはアルカリ金属塩又はアルカリ土類金属塩（ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の塩）、あるいは重金属塩（銅、亜鉛、鉄、金、銀、白金、マンガン等の塩）、更に、リジン、オルニチン等のアミノ酸との塩が挙げられる。

本発明の化合物(I)には不斉炭素が存在するが、本発明はそれに由来する光

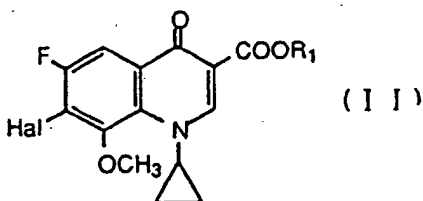
学異性体、エナンチオマー又はそれらのラセミ体を包含する。また水和物も包含される。

本発明の化合物(Ⅰ)は、例えば以下に示す方法により製造することができる。

化合物(Ⅰ)の製造

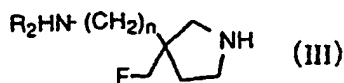
合成法Ⅰ

一般式(ⅠⅠ)



(式中、R₁は前記と同義であり、Halはハロゲン原子を示し、特に好ましいハロゲン原子はフッ素原子である)

により表されるキノロンカルボン酸(たとえば、特開昭62-252772号公報に記載されている方法に準じて合成される)と、一般式(ⅠⅠⅠ)



(式中、各記号は前記と同義である)

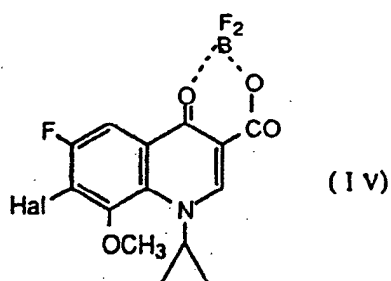
により表されるピロリジン化合物を縮合させる方法。

この縮合反応自体はよく知られたものであり、キノロンカルボン酸化合物(ⅠⅠ)に対し化合物(ⅠⅠⅠ)を1~4倍モル使用し、無溶媒あるいは適当な溶媒の存在下、0~200℃、好ましくは30~150℃、特に好ましくは30~100℃で1~48時間かけて行えばよい。適当な溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのアルコール類、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、1-メチル-2-ピロリドンなどが使用できる。この際、

脱酸剤として、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー7-エン、トリエチルアミンなどの有機塩基または炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基を使用してもよい。

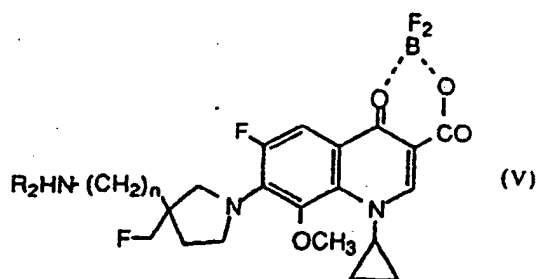
合成法2

上記化合物 (I I) から特開昭 5 9 - 6 7 2 9 0 号公報記載の方法に従って、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素錯体、ホウフッ化水素酸を反応させることによって導かれる一般式 (I V)



(式中、記号は前記と同義である)

により表されるキレート化合物と一般式 (I I I) により表されるピロリジン化合物を縮合させ、一般式



(式中、各記号は前記と同義である)

により表される化合物を得て、これを更に塩基で処理する方法。必要に応じてカルボン酸を、塩又はエステルに変換してもよい。

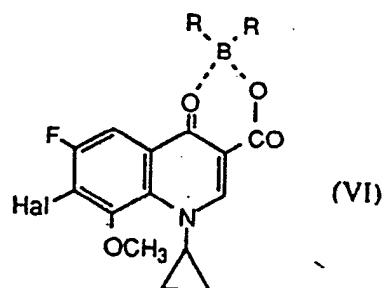
化合物 (I I) から化合物 (I V) を製造するための特開昭 5 9 - 6 7 2 9 0 号公報記載の方法は、より具体的には化合物 (I I) に対し、三フッ化ホウ素、三フッ化ホウ素錯体またはホウフッ化水素酸を 1 倍モル以上使用し、無溶媒ある

いは適当な溶媒の存在下、室温から150℃、好ましくは30～100℃、特に好ましくは50～100℃で1～48時間かけて行えばよい。

(I I I) と (I V) の縮合反応は、化合物 (I V) に対し、化合物 (I I I) を1～4倍モル使用し、無溶媒あるいは適当な溶媒の存在下0～150℃、好ましくは30～100℃で1～48時間かけて行う。適当な溶媒としては水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、アセトニトリル、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリックアミド、1-メチル-2-ピペリドン等が使用できる。この際、脱酸剤として、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカ-7-エン、トリエチルアミン等の有機塩基又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を使用してもよい。

また、化合物 (V) に作用させる塩基としては1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカ-7-エン、トリエチルアミン等の有機塩基又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基を挙げることができる。適当な溶媒としては、水、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、ジクロロメタン、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類あるいはそれらの混合物等が使用できる。反応は室温から使用する溶媒の還流温度で、1～24時間かけて行う。

本合成法において使用されるキレート化合物 (I V) の代わりに、特開平4-69388号公報記載の方法に従って得られる一般式



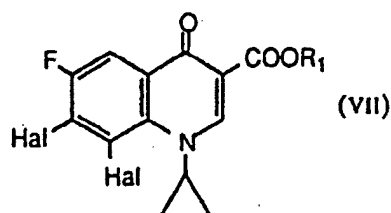
(式中、Hal は前記と同義であり、R は2～6個の炭素原子を有する脂肪族ア

シルオキシ基、任意にハロゲン原子で置換された 2～6 個の炭素原子を有する脂肪族アシルオキシ基または 7～11 個の炭素原子を有する芳香族アシルオキシ基を示す)

により表されるホウ素化合物を使用することもできる。

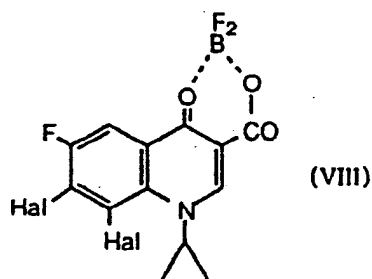
合成法 3

一般式



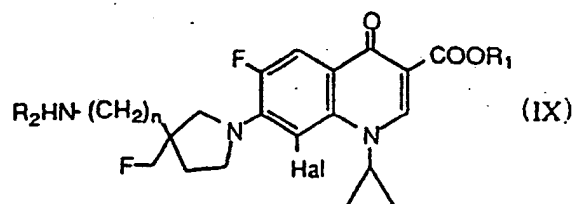
(式中、各記号は前記と同義である)

により表されるキノロンカルボン酸化合物 (V I I) (たとえば、特開昭 5 9 - 2 1 2 4 7 4 号公報に記載されている方法に準じて合成される) または化合物 (V I I) から前述の特開昭 5 9 - 6 7 2 9 0 号公報記載の方法に導かれる一般式



(式中、記号は前記と同義である)

により表されるキレート化合物と一般式 (I I I) により表されるピロリジン化合物を合成法 1 および合成法 2 の方法により反応させて合成される一般式



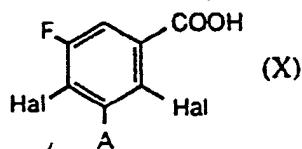
(式中、各記号は前記と同義である)

により表されるキノロン化合物 (IX) を得、さらにこれを金属アルコキシド (ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシドなど) と反応させることにより化合物 (I) を合成することもできる。

この反応は、化合物 (IX) に対し金属アルコキシド (ナトリウムメトキシド、カリウムメトキシドなど) を 1～8 倍モル使用し、適当な溶媒の存在下、0～200℃、好ましくは 30～150℃、特に好ましくは 30～100℃で 1～48 時間かけて行う。適当な溶媒としてはピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、1-メチル-2-ピペリドンなどが使用できる。

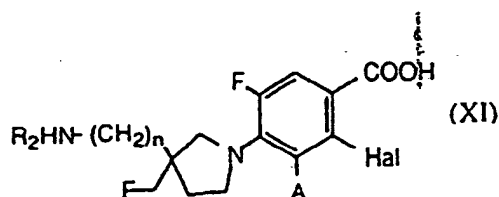
合成法 4

一般式



(式中、Hal は前記と同義であり、A は塩素、フッ素、臭素等のハロゲン原子、メトキシ基を示す)

により表される化合物と環状アミン化合物 (III) を合成法 1 の方法により反応させて、得られる一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物またはその反応性誘導体(酸ハロゲン化合物、チオエステル、酸無水物、混合酸無水物、エステル、酸アジド、酸アミドなど)と一般式

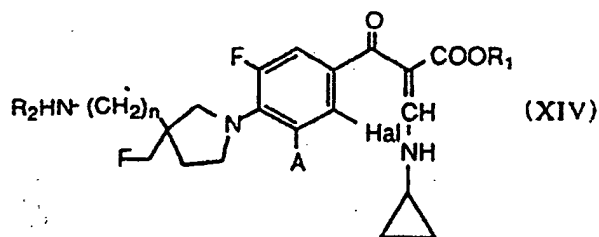


(式中、 R_1 は前記と同義であり、 R_3, R_4 は同一または異なってメチル基、エチル基等の低級アルキル基を示す)

により表されるアミノアクリル酸誘導体を反応させ、次いで、一般式

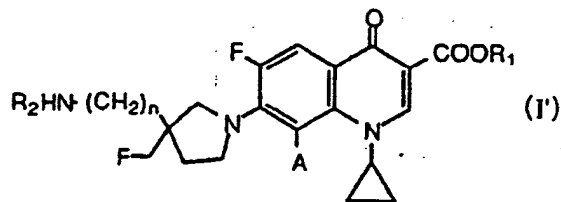


により表される化合物を反応させて一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を得、さらに環化させることにより一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物を得る方法。

化合物(X I) から化合物(X I V)を得る反応は、化合物(X I) に対し化合物(X I I) を0.8~3倍モル、化合物(X I I I) を1~3倍モル使用し、

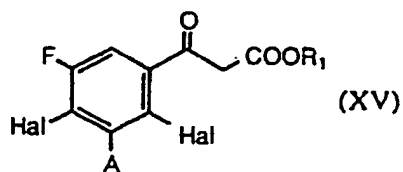
無溶媒あるいは適当な溶媒の存在下、化合物 (X I I) との反応は $0 \sim 50^{\circ}\text{C}$ で、化合物 (X I I I) との反応は $30 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $50 \sim 120^{\circ}\text{C}$ で、 $1 \sim 24$ 時間かけて行う。適当な溶媒としてはトルエン、キシレン、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミド及びジメチルスルホキシド等が使用できる。この際、脱酸剤としてトリエチルアミン、ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー-7-エン等の有機塩基又は炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を使用してもよい。

環化反応は適当な溶媒（例えば、ジオキサン、アルコール類（メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等）、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、スルホラン等の極性溶媒）中、適当な塩基触媒（炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、1, 8-ジアザビシクロ〔5. 4. 0〕ウンデカー-7-エン、フッ化カリウム等）の存在下、 $0 \sim 200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $50 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で $1 \sim$ 数時間加熱することにより行う。

ここで、得られた化合物 (I') のうち、A がハロゲン原子である化合物は、上述の合成法 3 の金属アルコキシドと反応させる方法を使用することにより、本発明の目的物である A がメトキシ基の化合物に導くことができる。

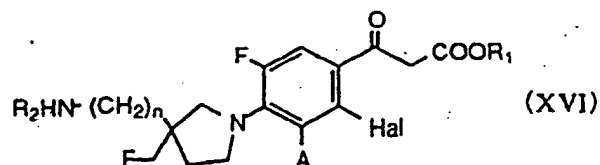
合成法 5

一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

により表される化合物と環状アミン化合物 (I I I) を合成法 1 の方法により反応させて、得られる一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

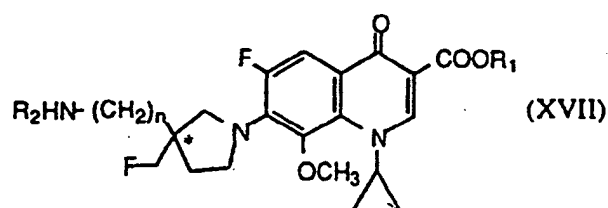
により表される化合物とオルトギ酸エステル-無水酢酸あるいはジメチルホルムアミドジアルキルアセタール (ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、ジメチルホルムアミドジエチルアセタールなど) を反応させ、さらに、合成法 4 と同様の方法により化合物 (XIII) を反応させ、化合物 (XIV) を得、次いで合成法 4 と同様の方法により環化させることにより化合物 (I') を得る方法。

化合物 (XVI) とオルトギ酸エステル又はジメチルホルムアミドジアルキルアセタールの反応は、化合物 (XVI) に対し、オルトギ酸エステル又はジメチルホルムアミドジアルキルアセタールを 1~3 倍モル使用し、無溶媒あるいは適当な溶媒の存在下、30~200℃、好ましくは 50~150℃で 1~24 時間かけて行う。適当な溶媒としては無水酢酸、トルエン、キシレン、シクロヘキサン、ジメチルホルムアミドおよびジメチルスルホキシドなどが使用できる。

ここで得られた化合物のうち、A がハロゲン原子である化合物は、上述の合成法 3 の金属アルコキシドを反応させる方法を使用することにより、本発明の目的物である A がメトキシ基の化合物に導くことができる。

合成法 6

一般式



(式中、各記号は前記と同義である)

で表される光学活性化合物を得る場合には、 R_1 が低級アルキル基又はフェニルアルキル基であるそのラセミ体の一般式 (I) の化合物を常法により光学分割することができる。

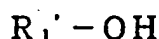
光学分割法としては、不斉炭素原子を有する一般式 (I) の化合物において R_1 が低級アルキル基、フェニルアルキル基であるエステル化合物を、(R) - (-)-10-カンファースルホン酸、(S) - (+)-10-カンファースルホン酸、(R) - (-)-マンデル酸、(S) - (+)-マンデル酸、ジベンゾイル-L-酒石酸、ジベンゾイル-D-酒石酸、D-リンゴ酸、L-リンゴ酸、N-アセチル-L-グルタミン酸、N-アセチル-D-グルタミン酸、N-アセチル-L-トリプトファン、N-アセチル-D-トリプトファン、(R)-O-メチルマンデル酸、(S)-O-メチルマンデル酸、N-オルトニトロベンゼンスルホニル-L-プロリン、N-オルトニトロベンゼンスルホニル-D-プロリン、L-酒石酸、D-酒石酸等の光学活性な酸、好ましくは (R)-O-メチルマンデル酸もしくは (S)-O-メチルマンデル酸との塩とし、形成された塩を分別結晶することにより分離し、その後、エステル残基を脱離することによって、各々の光学異性体に分離することができる。

また、一般式 (III) で表される合成中間体を常法により光学分割するか、不斉合成により合成した後、上記合成法 1~5 に従うことによっても、製造することができる。例えば、一般式 (III) で表される合成中間体を、上記のごとく光学活性な有機酸化合物と処理して、ジアステレオ塩を形成せしめ、得られたジアステレオ塩を分別再結晶した後、アルカリ処理により脱塩する方法等が挙げられる。

以上の合成法 1~6 で得られた化合物 (I) のアミノ基がアミノ保護基（ここで、アミノ保護基とは有機合成上、通常に用いられる保護基であり、その例としてはベンジル、置換ベンジル（2-, 3-又は4-クロロベンジル、2-, 3-又は4-メチルベンジル、2-, 3-又は4-メトキシベンジル、2-, 3-又は4-ニトロベンジル、3, 4-ジメトキシベンジルなど）、 α -メチルベンジル、(S)- α -メチルベンジル、(R)- α -メチルベンジル、ジフェニルメ

チル、ビス(4-メトキシフェニル)メチル、トリフェニルメチル、フェナシル、アセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどが挙げられる。)を有している場合はメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、水あるいはそれらの混合溶媒中、パラジウム-炭素触媒の存在下に水素添加するか、または、パラジウム-炭素触媒の存在下、ヒドラジン1水和物を加え還流することにより、あるいは、酸、アルカリにより加水分解することにより、保護基を除去することができる。

本発明の化合物(I)の R_1 が低級アルキル、フェニルアルキル、生体内で加水分解され得るエステル残基である場合には、 R_1 が水素である化合物を有機化学の分野で広く用いられるエステル化反応に従って、一般式



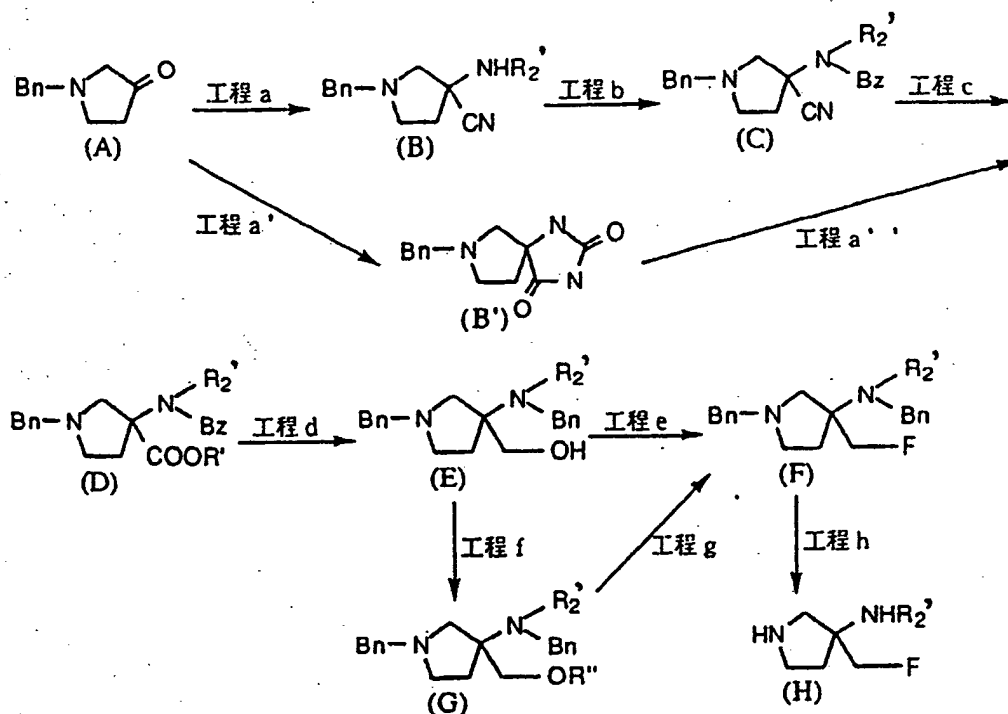
(式中、 R_1' は R_1 の水素原子以外の基を示す。)

と反応させることにより合成することができる。また、エステル交換反応も適用されうる。

また、 R_1 の置換基を除去する方法としては、通常酸あるいはアルカリにより加水分解、またはメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール類、水あるいはそれらの混合溶媒中、パラジウム-炭素触媒の存在下に水素添加するか、または、パラジウム-炭素触媒の存在下、ヒドラジン1水和物を加え還流することにより、容易に行われる。

次に、本発明において使用される合成原料である一般式(III)で示される化合物の製造方法について述べる。これら化合物は、例えば以下に示す製法により製造することができる。

中間体 (I I I) の製造

製法 1 (一般式 (I I I) の $n = 0$ の場合)

上記反応工程中 B n はアミノ保護基としてのベンジル基又は置換ベンジル基を示し、B z はベンゾイル基、又はパラメトキシベンゾイル基等の置換ベンゾイル基を示し、R₂' は水素原子、低級アルキル基、ベンジル基又は置換ベンジル基を示し、R' は低級アルキル基を示し、R'' はメタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基又はパラトルエンスルホニル基を示す。

工程 a

工程 a は、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール中で、あるいはそれらアルコールと水の混合溶媒中又は水中で、塩化アンモニウム、或いはアルキルアミン、ベンジルアミンの塩酸塩、アンモニア水又はそれらの混合物の存在下、化合物 (A) とシアン化ナトリウム、シアン化カリウム等のシアン化アルカリ金属塩、シアン化マグネシウム、シアン化カルシウム等のシアン化アルカリ土類金属塩を加えて、室温又は加温下、好ましくは 10

～80℃にて反応させることにより、化合物(B)を得る工程である。

工程b

工程bは、無溶媒、又はクロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒中、或いはそれらと水の混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の有機塩基の存在下、化合物(B)とベンゾイルクロライド、パラメトキシベンゾイルクロライド等の置換ハロゲン化ベンゾイルを冷却下乃至加温下に反応させることにより、化合物(C)を得る工程である。

工程c

工程cは、化合物(C)を下記に示すi)～iii)のいずれかの処理を行うことにより化合物(D)を得る工程である。

i) 化合物(D)は、化合物(C)をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の一般式 $R'OH$ で表されるアルコール中、塩酸、硫酸、トリル酸等の存在下で加熱還流した後、クロロホルム、トルエン等の有機溶媒で抽出することによって、得ることができる。

ii) 工程a'に従って、化合物(A)をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール中、又はそれらアルコール類と水の混合溶媒中、炭酸アンモニウムの存在下、シアン化ナトリウム、シアン化カリウム等のシアン化アルカリ金属塩、又はシアン化マグネシウム、シアン化カルシウム等のシアン化アルカリ土類金属塩を加え、加温下好ましくは50～200℃にて反応させることによりヒダントイン中間体化合物(B')を得ることができる。

次に、工程a''に従って、上記化合物(B')を水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム等のアルカリ水溶液中で加熱還流させた後、氷冷下乃至加温下、好ましくは氷冷下に塩酸、硫酸、酢酸等の酸を加えて、減圧乾固し、更に残渣にメタノール、エタノール、プロパノール、イソ

プロパノール等の一般式 $R'OH$ で表されるアルコール類を加え、塩化オキザリル又は塩化チオニル等を加えて、好ましくは室温で反応させた後、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等のアルカリの存在下に塩化ベンゾイル等のハロゲン化ベンゾイルを反応させることにより化合物(D)を得る。

i i i) 化合物(D)は、化合物(C)をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類中、濃塩酸を加えて 0°C 以上、好ましくは室温で放置した後、中和することにより酸アミド中間体を得、次にこれをメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の一般式 $R'OH$ で表されるアルコール類中、塩化チオニル、硫酸等を加えることによって、得ることができる。

工程 d

工程 d は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン等の溶媒中、化合物(D)を水素化リチウムアルミニウム、水素化ビス(2-メトキシ)ナトリウムアルミニウム、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム等と共に還元反応に付すことにより、化合物(E)を得る工程である。

工程 e

工程 e は、工程 d で得られた化合物(E)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、ジオキサン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の溶媒中、ジエチルアミノサルファートリフルオリド、ヘキサフルオロプロペンジエチルアミン等のフルオロ化剤と反応させることにより化合物(F)を得る工程である。

工程 f

工程 f は、工程 d で得られた化合物(E)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、ジオキサン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の溶媒中、パラトルエンスルホンクロリド、メタンスルホンクロリド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等を反応させる

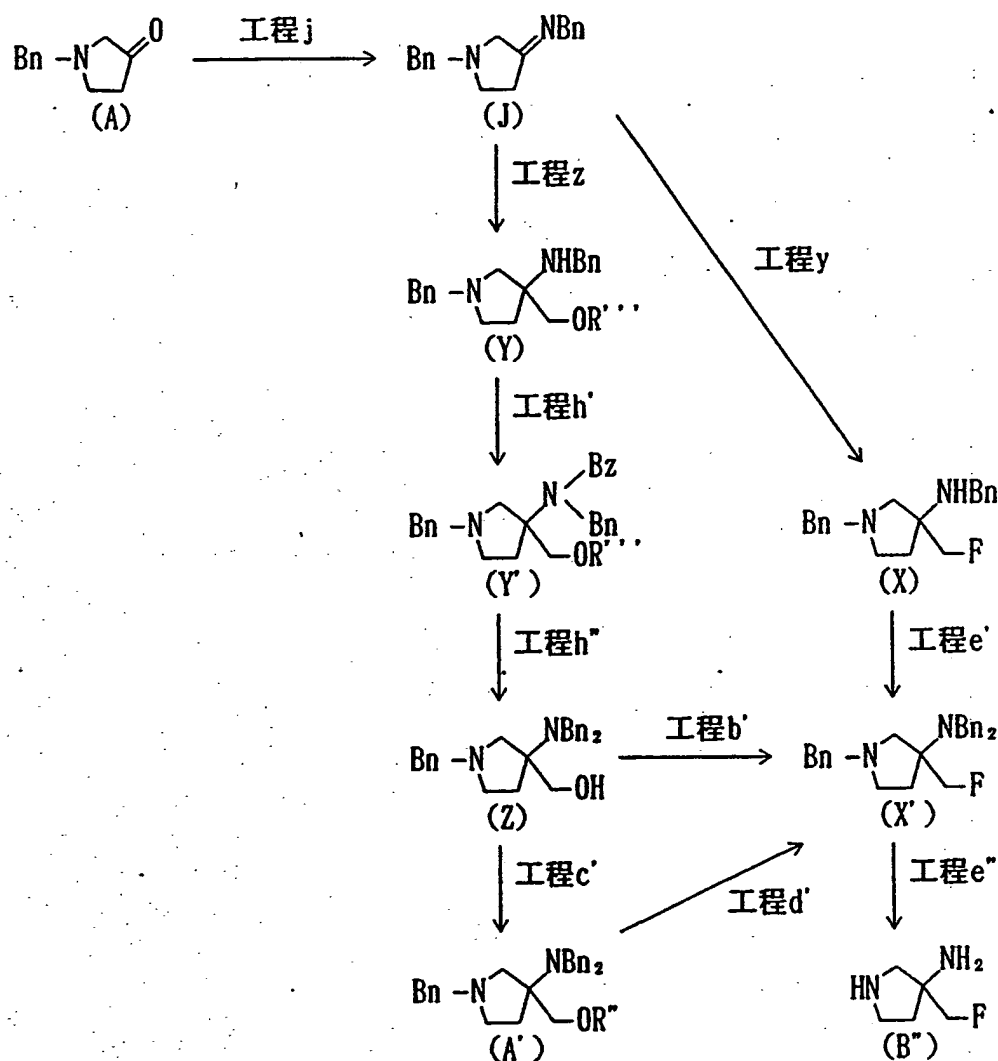
ことにより化合物（G）を得る工程である。

工程 g

工程 g は、化合物（G）をメタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、アセトン、アセトニトリル、ジオキサン、ベンゼン、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の溶媒中、水中又はそれらの混合溶媒中、フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化マグネシウム、フッ化カルシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等と反応させることにより化合物（F）を得る工程である。

工程 h

工程 h は、化合物（F）をメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類又は酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、パラジウム黒等の触媒存在下、必要であれば加温加圧下に加水素分解反応を行うか、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類又は酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、パラジウム黒等の触媒存在下、含水ヒドラジン、ギ酸アンモニウム等を加えて加熱還流することにより脱保護して、化合物（H）を得る工程である。

製法 2 (一般式 (I I I) の $n = 0$ の場合)

上記反応工程中、Bn、Bz、R'、R'' は前記と同義であり、R''' はアルコール保護基である。

工程 j

工程 j は、化合物 (A) を乾燥したベンゼン、トルエン等の溶媒中、ベンジルアミン、置換ベンジルアミン等と反応させることにより、化合物 (J) を得る工程である。

工程 y

工程 y は、化合物 (J) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソブ

ロピルエーテル、トルエン、ジオキサン、ベンゼン、ヘキサン等の溶媒中、フルオロメチルマグネシウムブロミド等のフルオロメチル金属化合物と反応させることにより化合物(X)を得る工程である。

工程 e'

工程 e' は、無溶媒、又はクロロホルム、ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、トルエン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の溶媒中、或いはそれらと水の混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の有機塩基の存在下、化合物(X)とベンジルククロライド、パラメトキシベンジルククロライド等の置換ハロゲン化ベンジルを冷却下乃至加温下に反応させることにより、化合物(X')を得る工程である。

工程 z

工程 z は、化合物(J)をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、ジオキサン、ベンゼン、ヘキサン等の溶媒中、テトラヒドロピラニルオキシメチルマグネシウムブロミド、t-ブチルジメチルシリルオキシメチルマグネシウムブロミド等の保護されたヒドロキシアルキル金属化合物と反応させることにより化合物(Y)を得る工程である。

工程 h'

工程 h' は、化合物(Y)を製法 I 工程 b と同様の反応を行うことにより化合物(Y')を得る工程である。

工程 h''

工程 h'' は、酢酸、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、アセトン、ジオキサン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物(Y')と塩酸、トリフルオロ酢酸、フッ化カリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド等と反応させ、次いで製法 I 工程 d と同様の反応を

行うことにより化合物（Z）を得る工程である。

工程 b'

工程 b' は化合物（Z）を製法 1 工程 e と同様の反応を行うことにより化合物（X'）を得る工程である。

工程 c'

工程 c' は、化合物（Z）を製法 1 工程 f と同様の反応を行うことにより化合物（A'）を得る工程である。

工程 d'

工程 d' は、化合物（A'）を製法 1 工程 g と同様の反応を行うことにより化合物（X'）を得る工程である。

工程 e''

工程 e'' は、化合物（X'）を製法 1 工程 h と同様の反応を行うことにより化合物（B''）を得る工程である。

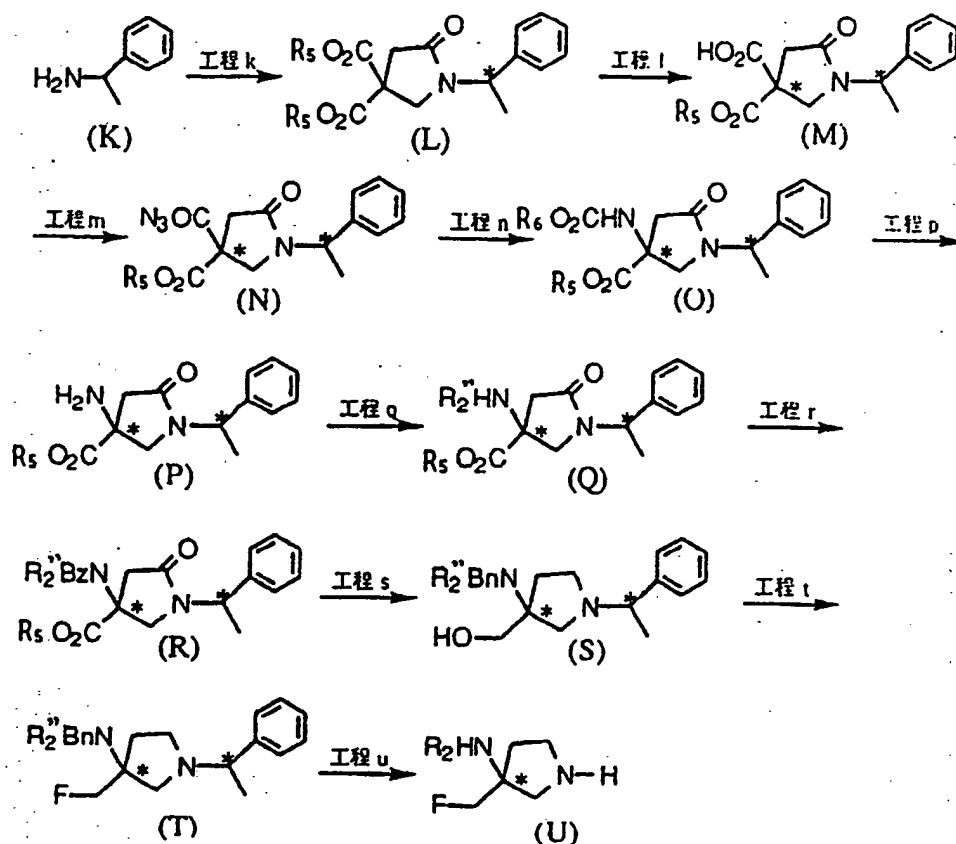
本発明化合物中、前記のようにキラルな炭素原子を有する場合には、通常ラセミ体として得られる。ラセミ体は常法により光学活性体に分割することができる。そのような光学活性体は光学活性な出発化合物を使用することによっても製造することができる。

また、一般式



（式中、各記号は前記と同義である）

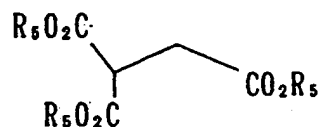
で表される光学活性な出発化合物を使用する場合には、光学活性な α -メチルベンジルアミンを用いて、以下に示す製法により合成することができる。

製法 3 (一般式 (I I I) の $n = 0$ の場合)

上記反応工程中、Bn、Bz、 R_2 は前記と同義であり、 R_2'' はメチル基又はベンジル基であり、 R_5 、 R_6 はそれぞれ独立して低級アルキル基又はフェニルアルキル基を意味する。

工程 k

工程 k は、光学活性な α -メチルベンジルアミン (K) をベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム存在下、ホルムアルデヒドを反応させ、さらに得られる化合物にトリフルオロ酢酸等の存在下、一般式



(式中、各記号は前記と同義である)

で表されるトリエステル化合物を反応させ、オキソ置換環状アミン化合物 (L) を得る工程である。

工程 l

工程 l は、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、水あるいはそれらの混合溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基あるいは塩酸、硫酸等の酸性条件下、化合物 (L) を加水分解し、得られるジアステレオ混合物のモノカルボン酸化合物を、常法により分別再結晶し光学分割することにより、光学活性なモノカルボン酸化合物 (M) を得る工程である。

また化合物 (L) を、動物もしくは植物組織由来のエステラーゼ、または微生物由来のリパーゼ等を用いて、不斉酵素加水分解することによっても、化合物 (M) を製造することができる。

工程 m

工程 m は、化合物 (M) を常法に従いクロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン等の溶媒中、塩化チオニル、オキシ塩化磷、オキザリルクロリド等のクロル化剤と処理し、得られる酸クロリド化合物を、アセトン、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、もしくは必要に応じ水との混合溶媒中、アジ化ナトリウム、アジ化カリウム等のアジド化剤と処理し、光学活性なアジドカルボニル化合物 (N) を製造する工程である。

また、化合物 (M) を常法に従いベンゼン、トルエン等の溶媒中、トリエチルアミン存在下、ジエチルホスホリルトリアジドと処理することによっても、化合物 (N) を製造することができる。

工程 n

工程 n は、化合物 (N) を、ベンゼン、トルエン、キシレン等の溶媒中加熱することにより *C r u t i u s* 転位反応を行ない、得られるイソシアネート化合物を *t*-ブチルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール化合物と加熱処理し、光学活性なカルバメート化合物 (O) を製造する工程である。

上記製法中化合物(O)は、化合物(N)を α -ブチルアルコール、ベンジルアルコール等のアルコール溶媒中、加熱することによっても、製造することができる。

工程 p

工程 p は、 R_1 が低級アルキル基の場合は、常法に従い酵素加水分解することにより、光学活性なアミン化合物(P)を得る工程である。他には R_1 が、例えば、アリル基の場合は常法に従ってパラジウム炭素と反応させることにより化合物(P)を製造することができる。又、例えば R_1 が α -ブチル基の場合、化合物(O)を常法に従い、トリフルオロ酢酸と処理することにより、光学活性なアミン化合物(P)を製造する工程である。さらに R_1 がベンジル基の場合、化合物(O)を常法に従い、接触加水素分解することにより化合物(P)を製造することができる。

工程 q

工程 q は、化合物(P)をアセトン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等の溶媒中、臭化メチル、ヨウ化メチル等のハロゲン化メチル化合物、塩化ベンジル、臭化ベンジル、ヨウ化ベンジル等と処理し、光学活性なアミン化合物(Q)を製造する工程である。

工程 r

工程 r は、化合物(Q)を、常法に従いピリジン、トリエチルアミン中、低級アルキル基等で置換されてもよいベンゾイルクロリド化合物と処理し、光学活性なアミド化合物(R)を製造する工程である。

工程 s

工程 s は、化合物(R)を還元し、光学活性なアルコール化合物(S)を製造する工程である。還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられ、水素化ホウ素ナトリウムの場合、必要に応じ塩化アルミニウム、硫酸等を添加する。

工程 t

工程 t は、化合物(S)を、ジエチルアミノサルファートリフロリド、ヘキサ

フルオロプロペンジェチルアミン等のフルオロ化剤と処理することにより、光学活性なフッ素化合物（T）を製造する工程である。

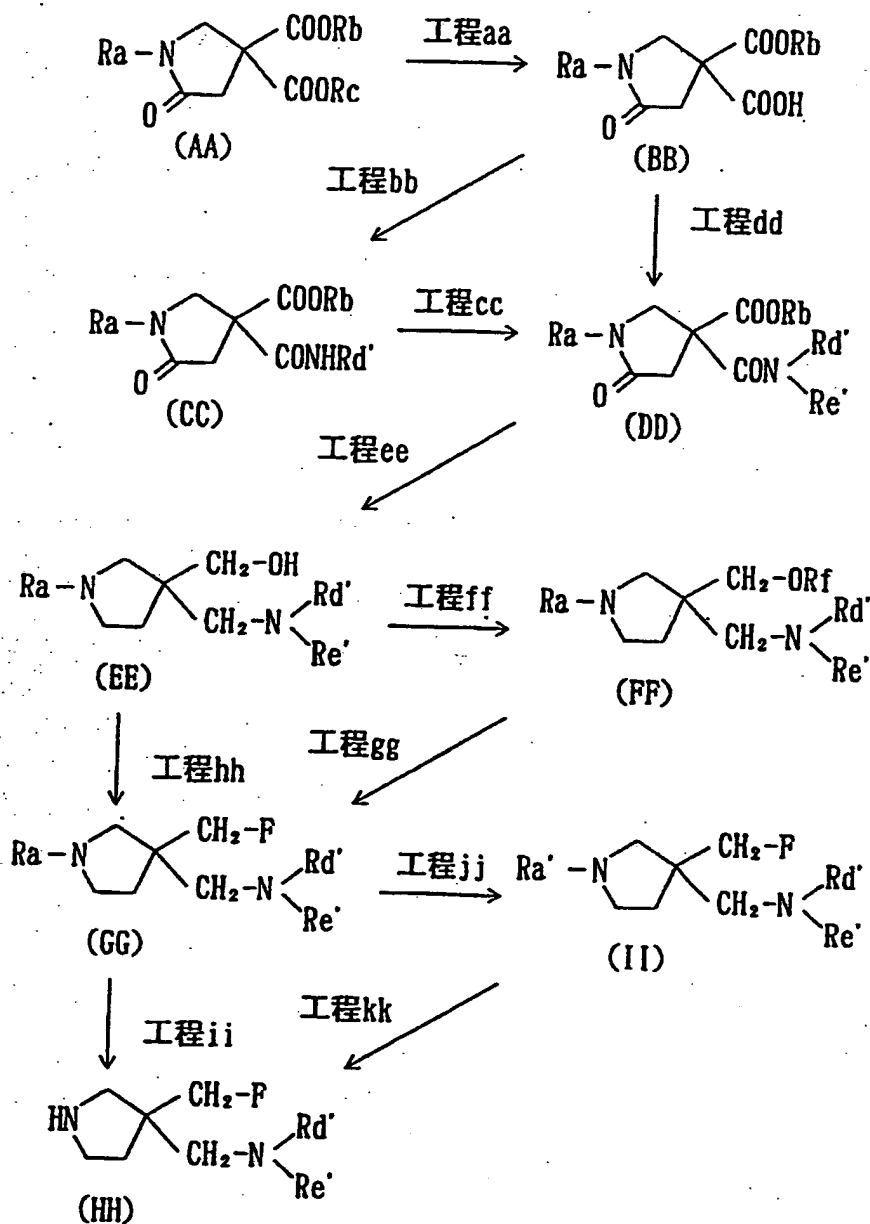
工程 u

工程 u は、化合物（T）を脱保護し、光学活性なアミン化合物（U）に変換する工程である。脱保護の方法としては、化合物（T）を、常圧もしくは加圧下、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム等の触媒存在下、必要に応じ塩酸、過塩素酸等の酸類を共存させ、加水素分解する方法が挙げられ、またエタノール、イソプロパノール、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素、パラジウム黒、水酸化パラジウム等の触媒存在下、含水ヒドラジン、蟻酸アンモニウム等を加え、還流する方法が挙げられる。

さらに、本発明において使用される合成原料である一般式（I I I）で示される化合物中、 $n = 1$ である化合物の製造方法について述べる。これら化合物は、例えば以下に示す製法により製造することができる。

中間体 (I I I) の製造 ($n = 1$ の場合)

製法 1



上記反応工程中、 R_a は低級アルキル、アシル、アミノ保護基を示し、 $R_{a'}$ はメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのアルコキシカルボニルを示し、 R_b 、 R_c は低級アルキル、フェニルアルキルを示し、 R_d 、 R_e は低級アルキ

ル、アミノ保護基を示し、 Rd' 、 Re' は水素原子、低級アルキル、アミノ保護基を示し、 Rf はメタンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、パラトルエンスルホニルを示す。

ここで、アシルとはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイルなどの炭素数1～6のアルカノイルを示すか、またはベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどのアロイルなどを示す。

また、アミノ保護基とは有機合成上、通常に用いられる保護基であり、その例としてはベンジル、置換ベンジル(2-, 3-又は4-クロロベンジル、2-, 3-又は4-メチルベンジル、2-, 3-又は4-メトキシベンジル、2-, 3-又は4-ニトロベンジル、3, 4-ジメトキシベンジル)、 α -メチルベンジル、(S)- α -メチルベンジル、(R)- α -メチルベンジル、ジフェニルメチル、ビス(4-メトキシフェニル)メチル、トリフェニルメチル、フェナシル、アセチル、トリフルオロアセチル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどが挙げられる。

製法1の出発原料となる化合物(AA)は、たとえば、特開平3-209382号公報に記載の方法に従って合成することができる。

工程 a a

工程 a a は、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、水あるいはそれらの混合溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基あるいは塩酸、硫酸等の酸の存在下、化合物(AA)を加水分解することにより、化合物(BB)を得る工程である。

工程 b b

工程 b b は、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、水等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド、トリフェニルホスフィン-ジエチルアゾジカルボキシレート等の脱水剤の存在下、化合物(BB)に $Rd'NH_2$ のアミンを反応させることにより、あるいは化合物(BB)を酸クロライド等のハロゲン化物、酸

無水物等に導いた後、 $Rd'NH_2$ のアミンを反応させることにより、化合物(CC)を得る工程である。

工程cc

工程ccは、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、キシレン、ベンゼン等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸水素ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムメトキシド、カリウムエトキシド、水素化ナトリウム等の無機塩基の存在下、化合物(CC)に低級アルキルハライドまたはフェニルアルキルハライド等を反応させることにより、化合物(DD)を得る工程である。

工程dd

工程ddは、化合物(BB)または化合物(BB)を酸クロライド等のハロゲン化物、酸無水物に導いた後、 $Rd'Re'NH$ のアミンを反応させ工程bbと同様の操作を行うことにより、化合物(DD)を得る工程である。

工程ee

工程eeは化合物(DD)を下記に示すi)、ii)のいずれかの処理を行うことにより化合物(EE)を得る工程である。

i) テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒中、化合物(DD)を水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム等と共に還元反応に付すことにより、化合物(EE)を得ることができる。

ii) 化合物(DD)をアルカリあるいは酸性条件下において加水分解してカルボン酸へとした後、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジオキサン、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒中、ジボラン、水素化ホウ素ナトリウム-ヨウ素、水素化ホウ素ナトリウム-硫酸等と共に還元反応に付すことにより、化合物(EE)

を得ることができる。

工程 f f

工程 f f は、化合物 (E E) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒中、塩基 (ピリジン、トリエチルアミンなど) の存在下、パラトルエンスルホンクロライド、メタンスルホンクロライド、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等を反応させることにより、化合物 (F F) を得る工程である。

工程 g g

工程 g g は、化合物 (F F) をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、アセトン、アセトニトリル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒中、水中またはそれらの混合溶媒中、フルオロ化剤 (フッ化ナトリウム、フッ化カリウム、フッ化マグネシウム、フッ化カルシウム、テトラブチルアンモニウムフルオリドなど) 等と反応させることにより、化合物 (G G) を得る工程である。

工程 h h

工程 h h は、化合物 (E E) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ジオキサン、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン等の溶媒中、ジエチルアミノサルファートリフルオリド、ヘキサフルオロプロペンジエチルアミン等のフルオロ化剤と反応させることにより、化合物 (G G) を得る工程である。

工程 i i

工程 i i は、化合物 (G G) をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類または酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウ

ム炭素、パラジウム黒等の触媒の存在下、必要であれば加温加圧下に加水素分解反応を行うか、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類または酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素、水酸化パラジウム炭素、パラジウム黒等の触媒の存在下、含水ヒドラジン、ギ酸アンモニウム等を加えて加熱還流することにより脱保護して、化合物（HH）を得る工程である。

また、化合物（GG）のR aがアシルを示す場合は、アルカリあるいは酸性条件下に化合物（HH）とすることもできる。

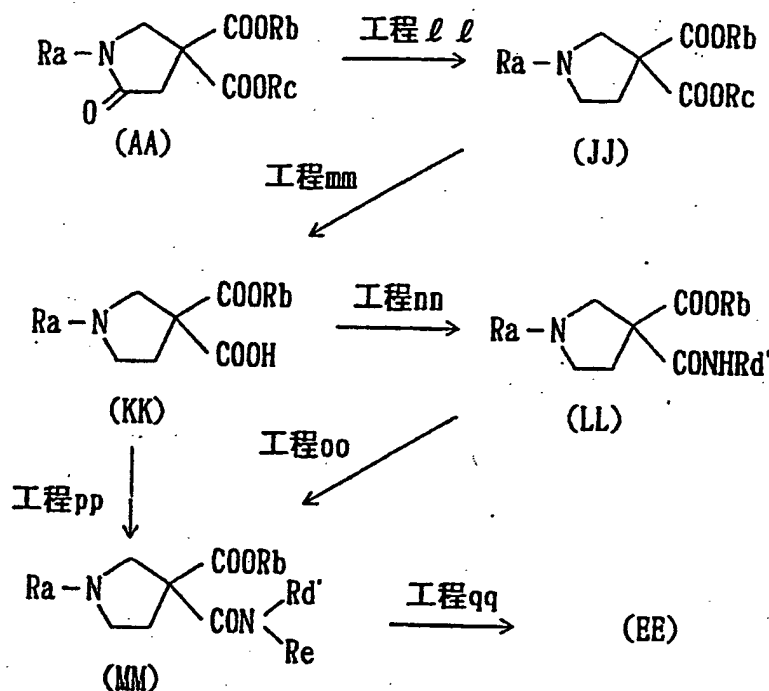
工程 j j

工程 j jは化合物（GG）をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒中、クロル炭酸エステル（クロル炭酸メチル、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソプロピル、クロル炭酸ベンジルなど）と反応させることにより、化合物（II）を得る工程である。

工程 k k

工程 k kは化合物（II）を無溶媒、あるいは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等のアルコール類、水あるいはそれらの混合溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどと、あるいは塩酸、硫酸、臭化水素酸-酢酸などと反応させることにより、化合物（HH）を得る工程である。

製法 1'



上記反応工程中、Ra、Rb、Rc、Rd'、Reは前記と同義である。

工程 ll

工程 ll は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等の溶媒中、化合物 (AA) をジボラン、水素化ホウ素ナトリウム-ヨウ素、水素化ホウ素ナトリウム-硫酸等と共に還元反応に付すことにより、化合物 (JJ) を得ることができる。

工程 mm

工程 mm は、化合物 (JJ) を工程 aa と同様の操作を行うことにより、化合物 (KK) を得る工程である。

工程 nn

工程 nn は、化合物 (KK) を工程 bb と同様の操作を行うことにより、化合物 (LL) を得る工程である。

工程 oo

工程 o o は、化合物 (L L) を工程 c c と同様の操作を行うことにより、化合物 (M M) を得る工程である。

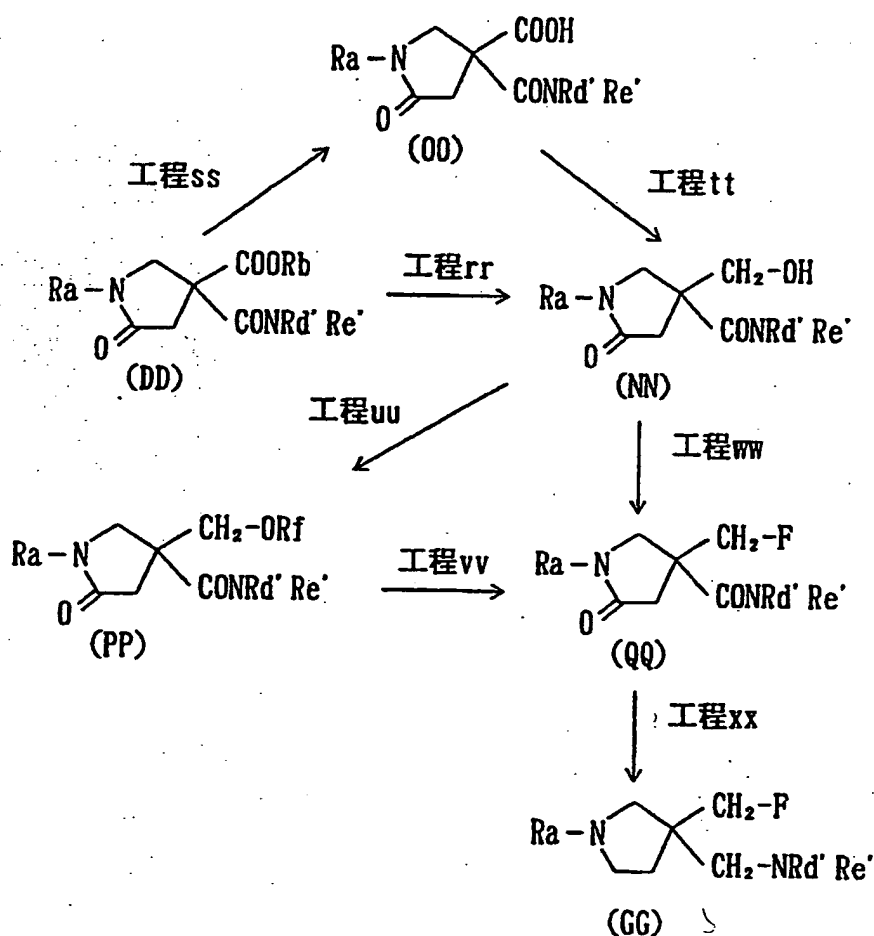
工程 p p

工程 p p は、化合物 (K K) を工程 d d と同様の操作を行うことにより、化合物 (M M) を得る工程である。

工程 q q

工程 q q は、化合物 (M M) を工程 e e と同様の操作を行うことにより、化合物 (E E) を得る工程である。

製法 2



上記反応工程中、 Ra 、 Rb 、 Rd' 、 Re' 、 Rf は前記と同義である。

工程 r r

工程 r r は、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール類、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン等の溶媒中、化合物 (DD) を水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム等を用いて還元反応に付すことにより、化合物 (NN) を得る工程である。

工程 s s

工程 s s は化合物 (DD) を製法 1 工程 a a と同様の操作を行うことにより化合物 (OO) を得る工程である。

工程 t t

工程 t t は化合物 (OO) をテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒中、塩化チオニル、五塩化リン、オキシ塩化リン、クロル炭酸エステル (クロル炭酸メチル、クロル炭酸エチル、クロル炭酸イソプロピルなど)、ジメチルホルムアミド-オギザリルクロリドなどを反応させることにより、反応性誘導体に導き、次いで、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミドなどの溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビス (2-メトキシエトキシ) アルミニウムナトリウム等とともに還元反応に付すことにより、化合物 (NN) を得る工程である。

工程 u u

工程 u u は、化合物 (NN) を製法 1 工程 f f と同様の操作を行うことにより、化合物 (PP) を得る工程である。

工程 v v

工程 v v は、化合物 (PP) を製法 1 工程 g g と同様の操作を行うことにより、

化合物 (Q Q) を得る工程である。

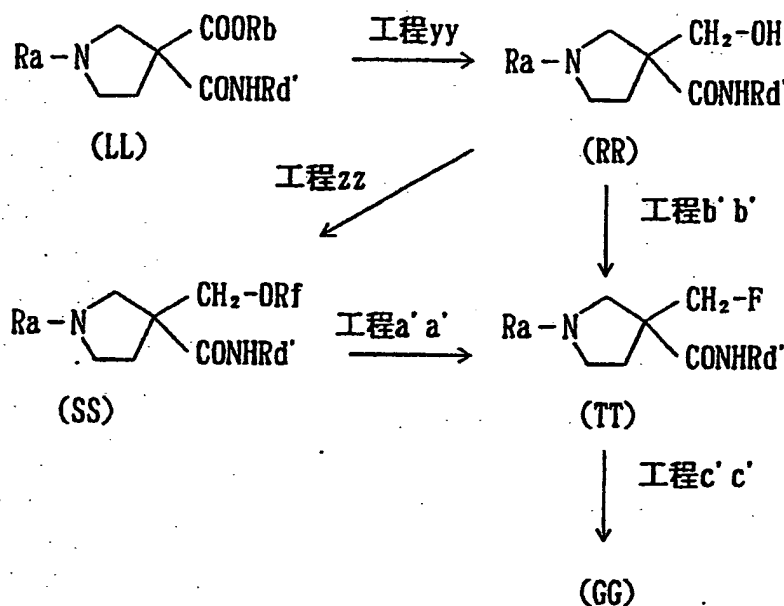
工程 w w

工程 w w は、化合物 (N N) を製法 1 工程 h h と同様の操作を行うことにより、化合物 (Q Q) を得る工程である。

工程 x x

工程 x x は、化合物 (Q Q) を製法 1 工程 e e i) と同様の操作を行うことにより、また、化合物 (Q Q) をジボラン、水素化ホウ素ナトリウム-ヨウ素、水素化ホウ素ナトリウム-硫酸等と共に還元反応に付すことにより、化合物 (G G) を得る工程である。

製法 2'



上記反応工程中、R a、R b、R d'、R f は前記と同義である。

工程 y y

工程 y y は、化合物 (L L) を工程 r r と同様の操作を行うことにより、化合物 (R R) を得る工程である。

工程 z z

工程 z z は、化合物 (R R) を製法 1 工程 f f と同様の操作を行うことにより、化合物 (S S) を得る工程である。

工程 a' a'

工程 a' a' は、化合物 (SS) を製法 1 工程 g g と同様の操作を行うことにより、化合物 (TT) を得る工程である。

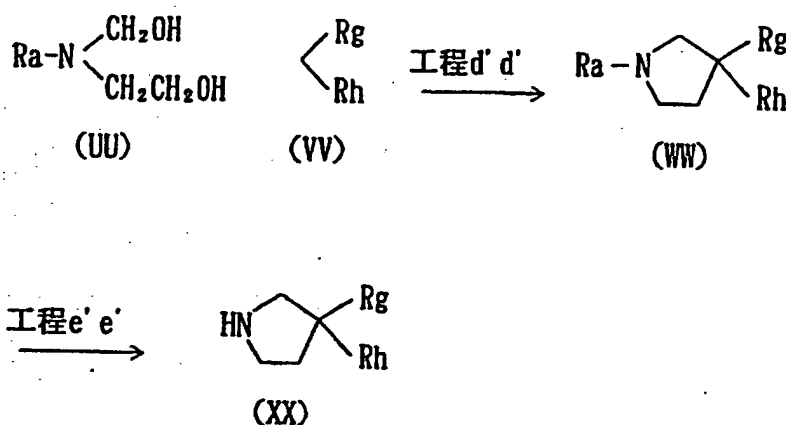
工程 b' b'

工程 b' b' は、化合物 (RR) を製法 1 工程 h h と同様の操作を行うことにより、化合物 (TT) を得る工程である。

工程 c' c'

工程 c' c' は、化合物 (TT) を製法 1 工程 c c、次いで製法 2 工程 x x と同様の操作を行うことにより、化合物 (GG) を得る工程である。

製法 3



上記反応工程中、R g、R h はシアノ、アルコキシカルボニル、フェニルアルコキシカルボニル、カルバモイル、モノあるいはジアルキルカルバモイルを示し、R a は前記と同義である。

工程 d' d'

工程 d' d' は、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、トルエン、キシレン、ベンゼン、アセトン、アセトニトリル、ジオキサソ、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセタミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサン、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等の溶媒中、化合物 (UU) をトリフェニルホスフィン-ジエチルアゾジカルボキシレート存在下、化合物 (VV) を作用させることにより、化合物 (WW) を得る工程である。

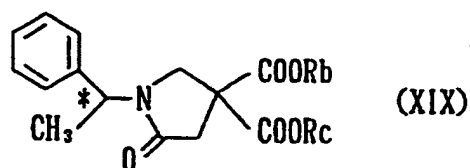
工程 e' e'

工程 e' e' は、化合物 (WW) を製法 1 工程 i i と同様の操作を行うことにより、化合物 (XX) を得る工程である。

化合物 (WW) の中で、R g、R h がシアノの場合、酸触媒の存在下にアルコールを作用させることによりアルコキシカルボニル、フェニルアルコキシカルボニルに、還元することによりアミノメチルに、また、加水分解することによりカルバモイルに、R g、R h がアルコキシカルボニル、あるいはフェニルアルコキシカルボニルの場合、還元することによりヒドロキシメチルに、加水分解することによりカルボキシに、R g、R h がカルバモイル、モノあるいはジアルキルカルバモイルの場合、還元することによりアミノメチル、モノまたはジアルキルアミノメチルに、加水分解することによりカルボキシに導くことができる。また、このようにして得られた R g、R h がヒドロキシメチルの化合物は、製法 1 の工程 f f、工程 g g あるいは工程 h h に従って、フルオロメチルに導き、さらに、工程 i i に従って保護基を除くことができる。

本発明化合物中、前記のようにキラルな炭素原子を有する場合には、通常ラセミ体として得られる。ラセミ体は常法により光学異性体に分割することができる。そのような光学異性体は光学活性な出発化合物を使用することによっても製造することができる。

光学活性な出発化合物を使用する場合には、光学活性な α -メチルベンジルアミンを用いて、一般式

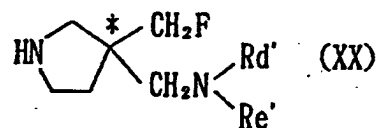


(式中、各記号は前記と同義である。)

により表されるオキソ置換環状アミン化合物を合成し、次いで、前記合成原料の製法 1、製法 1'、製法 2、製法 2' に従って反応させ、各合成中間体中、ジアステレオマーが存在する場合に、分別再結晶またはクロマトグラフィーによって

個々のジアステレオマーに分割することができ、分離されたジアステレオマーを各製法にしたがって、反応することにより光学活性な各合成中間体を得ることができる。

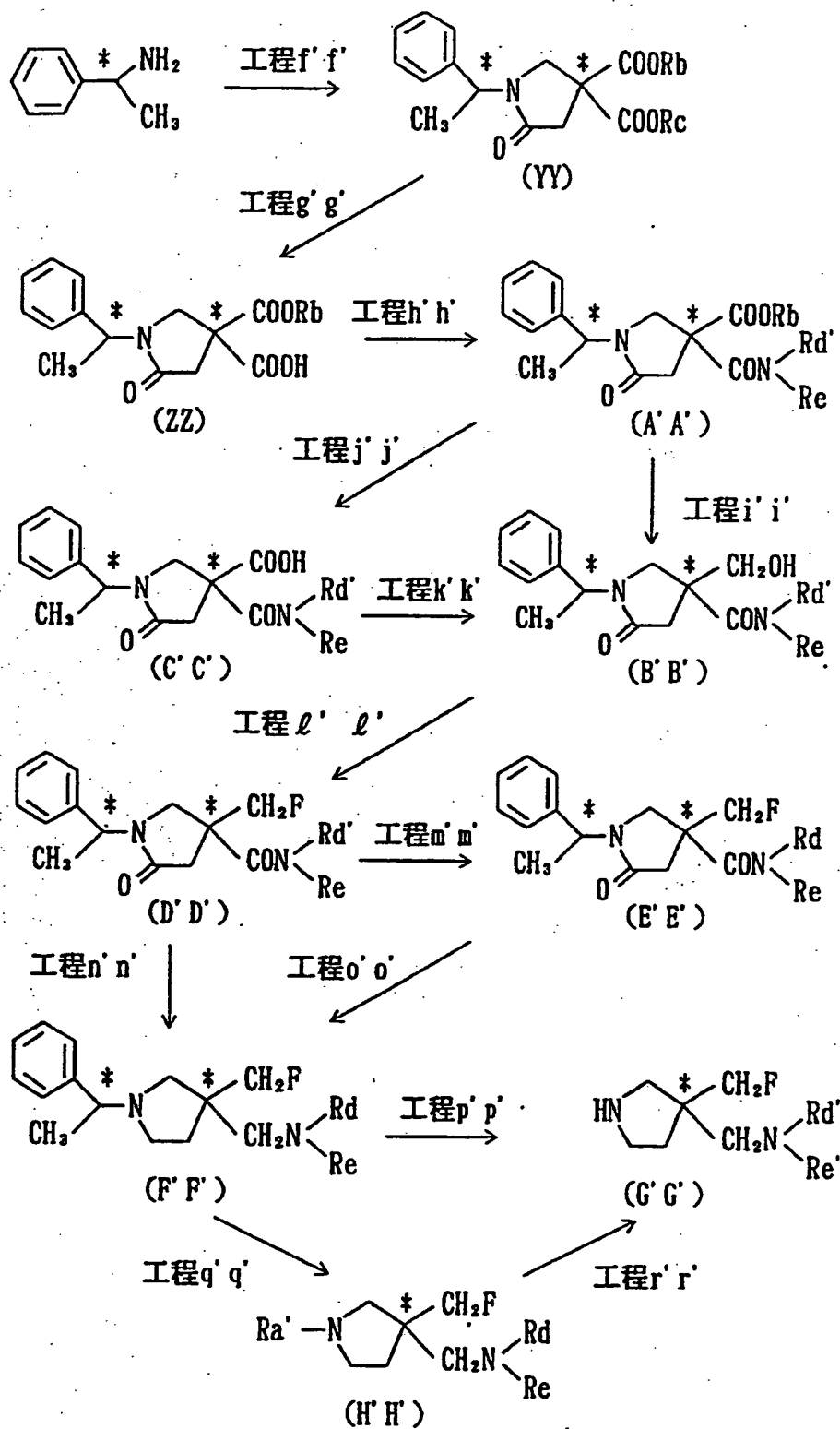
特に、光学活性な中間体が一般式



(ここで、式中、R d'、R e' は水素原子、低級アルキル、アミノ保護基を示す。)

により表される環状アミン化合物である場合は、次の方法により合成することができる。

製法 4



上記反応工程中、 $R a'$ 、 $R b$ 、 $R c$ 、 $R d$ 、 $R d'$ 、 $R e$ 、 $R e'$ は前記と同義である。

工程 $f' f'$

工程 $f' f'$ は光学活性な α -メチルベンジルアミンをトルエン、キシレン、ベンゼン等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの存在下、ホルムアルデヒドを反応させ、さらに得られる化合物にトリフルオロ酢酸の存在下、一般式



(式中、 $R i$ は低級アルキル、フェニルアルキルを示し、他の記号は前記と同義である。)

により表される化合物を反応させ化合物 (YY) を得る工程である。

工程 $g' g'$

工程 $g' g'$ は化合物 (YY) を製法 1 工程 $a a$ と同様に操作を行うことにより、化合物 (ZZ) を得る工程である。

工程 $h' h'$

工程 $h' h'$ は化合物 (ZZ) を製法 1 工程 $b b$ と同様の操作を行うことにより、化合物 ($A' A'$) を得る工程である。

工程 $i' i'$

工程 $i' i'$ は化合物 ($A' A'$) を製法 2 工程 $r r$ と同様の操作を行うことにより、化合物 ($B' B'$) を得る工程である。

工程 $j' j'$

工程 $j' j'$ は化合物 ($A' A'$) を製法 1 工程 $a a$ と同様の操作を行うことにより化合物 ($C' C'$) を得る工程である。

工程 $k' k'$

工程 $k' k'$ は化合物 ($C' C'$) を製法 2 工程 $t t$ と同様の操作を行うことにより化合物 ($B' B'$) を得る工程である。

工程 $l' l'$

工程 l' l' は化合物 ($B' B'$) を製法 1 工程 $h h$ と同様の操作を行うことにより、化合物 ($D' D'$) を得る工程である。

工程 $m' m'$

工程 $m' m'$ は化合物 ($D' D'$) を製法 1 工程 $c c$ と同様の操作を行うことにより、化合物 ($E' E'$) を得る工程である。

工程 $n' n'$

工程 $n' n'$ は化合物 ($D' D'$) を製法 2 工程 $x x$ と同様の操作を行うことにより、化合物 ($F' F'$) を得る工程である。

工程 $o' o'$

工程 $o' o'$ は化合物 ($E' E'$) を製法 1 工程 $e e$ と同様の操作を行うことにより、化合物 ($F' F'$) を得る工程である。

工程 $p' p'$

工程 $p' p'$ は化合物 ($F' F'$) を製法 1 工程 $i i$ と同様の操作を行うことにより、化合物 ($G' G'$) を得る工程である。

工程 $q' q'$

工程 $q' q'$ は化合物 ($F' F'$) を製法 1 工程 $j j$ と同様の操作を行うことにより化合物 ($H' H'$) を得る工程である。

工程 $r' r'$

工程 $r' r'$ は化合物 ($H' H'$) を製法 1 工程 $k k$ と同様の操作を行うことにより化合物 ($G' G'$) を得る工程である。

これらの反応工程中、化合物 ($Z Z$), ($A' A'$), ($B' B'$), ($C' C'$), ($D' D'$), ($E' E'$) および ($F' F'$) には、いずれも光学異性体が存在するが、これらの個々のジアステレオマーは分別再結晶またはクロマトグラフィーによって光学分割し、分割されたそれぞれの光学活性な化合物を上記の各工程にしたがって反応処理することにより、光学活性な中間体 ($G' G'$) を得ることができる。

特に、化合物 ($B' B'$) において、たとえばシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより光学分割し、得られた光学活性体を上記工程により反応することが

好ましい。

また、本発明の製法において、化合物(AA)、(JJ)、(YY)のジエステル化合物あるいは(DD)、(A' A')のエステル化合物を微生物由来のリパーゼ、微生物由来のリボプロテインリパーゼ、動物組織由来のエステラーゼおよび植物組織由来のエステラーゼ等を用いて、化合物(YY)を不斉的に加水分解することができる。

酵素による加水分解を行う際のpHは使用する酵素により適宜選択されるが、通常、pH4～9の範囲で行われる。また、反応温度は使用する酵素により適宜選択されるが、通常10～50℃の範囲で行われる。

この方法によって得られた光学活性な化合物(BB)、(KK)、(ZZ)、(OO)、(C' C')は、各製法の各工程にしたがって反応することによって、光学活性な化合物(G' G')に導くことができる。

こうして得られる本発明の化合物(I)は、必要に応じて再結晶、クロマトグラフィー等の方法により反応混合物から分離、精製することができる。

また、本発明の化合物(I)は常法により無機酸(塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸等)、有機酸(酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、アスコルビン酸等)、アミノ酸(リジン、オルニチン等)又は、アルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩(ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の塩)あるいは重金属塩(銅、亜鉛、鉄、金、銀、白金、マンガン等の塩)の酸化物等と処理することにより製薬上許容し得る塩とすることができ、更に、水和物又は各種の溶媒和物とすることもできる。

本発明化合物中、前記のようにキラルな炭素原子を有する場合には、通常ラセミ体として得られる。ラセミ体は常法により光学異性体に分割することができる。そのような光学異性体は光学活性な出発物質を使用することによっても製造することができる。個々のエナンチオマーは分別再結晶によって精製できる。

本発明の化合物を抗菌剤として使用する場合、本発明の化合物の治療上の有効量と有機又は無機、固体又は液体の薬理学的に許容される担体を加えた慣用製剤

の形で経口的、非経口的又は外用として投与することができる。

このような製剤としては、例えば、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の固形剤及び懸濁剤、シロップ剤、乳剤、レモネード等の乳剤が含まれる。更に、必要に応じて上記製剤中に補助剤、潤滑剤、その他の乳糖、ステアリン酸マグネシウム、白土、ショ糖、コーンスターチ、タルク、ステアリン酸、ゼラチン、寒天、ペクチン、ピーナッツ、カカオ脂等の常用される添加剤を含有することができる。

本発明の化合物の投与量は患者の年齢、性別、症状によって、あるいは疾病の種類及び投与化合物の種類、投与経路によって異なるが、一般に一日当たり1mg乃至約4000mg又はそれ以上の量を患者に投与することができる。本発明の化合物の1回の平均投与量は、約50mg、100mg、250mg、500mg、1000mg、2000mgであり、病原微生物による治療に用いることができる。

実験例

本発明化合物の抗菌作用を調べる為、以下のとおり試験を行なった。試験化合物として以下のものを用いた。

実施例1：7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例5：(R)-7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例6：(S)-7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例17：(S)-7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

比較例1：7-(4-アミノ-4-アミノメチルピペリジン-1-イル)-1-

シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

比較例2: 9-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-3-メチル-10-(4-メチル-1-ピペラジニル)-7-オキソ-7H-ピリド(1, 2, 3-de)(1, 4)ベンズオキサジン-6-カルボン酸(オフロキサシン)

実験例1: 抗菌活性 (in vitro)

試験化合物のin vitro抗菌力(最小発育阻止濃度、MIC、 $\mu\text{g}/\text{ml}$)を日本化学療法学会標準法(Chemotherapy、第29巻、第76~79頁、1981年)に従って測定した。その抗菌スペクトルの効果の結果を表1-1及び1-2に示す。

表1-1 抗菌活性 (MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$)

菌 株	実施例6	実施例5	実施例1	比較例1	比較例2
S. aureus FDA 209P	≤ 0.006	≤ 0.006	≤ 0.006	0.10	0.20
グ S. aureus No. 88 "	0.39	0.78	0.39	—	50
ラ S. epidermidis ATCC 12228	≤ 0.006	0.012	0.012	0.78	0.20
ム S. pyogenes C-203 *	0.05	0.05	0.05	—	1.56
陽 S. pneumoniae Type-III*	0.025	0.012	0.012	—	0.78
性 E. faecalis LS-101	0.012	0.012	0.012	1.56	0.39
菌 E. faecium EFMY-28	0.20	0.10	0.20	—	3.13
E. avium EAY-30	0.10	0.10	0.10	—	1.56
E. coli NIHJ JC-2	0.025	0.025	0.025	1.56	0.05
S. flexneri EW-10	0.012	0.012	≤ 0.006	0.39	0.05
C. freundii IFO 12681	0.10	0.05	0.05	—	0.10
グ K. pneumoniae DT-S	0.05	0.05	0.025	6.25	0.05
ラ E. cloacae IFO 12937	0.20	0.20	0.20	12.5	0.39
ム S. marcescens IFO 12648	0.20	0.20	0.20	6.25	0.20
陰 P. vulgaris IFO 3988	0.39	0.39	0.20	25	0.10
性 P. mirabilis IFO 3849	0.20	0.20	0.39	25	0.39
菌 A. calcoaceticus IFO 13006	0.025	0.025	0.05	—	0.20
P. aeruginosa U-31	0.39	0.39	0.39	12.5	1.56
L. monocytogenes VTU-206*	0.10	0.10	0.10	—	3.13
M. catarrhalis ATCC 25238 *	0.012	0.012	0.012	—	0.10

表 1 - 2 抗菌活性 (MIC : $\mu\text{g}/\text{ml}$)

菌 株	実施例17	比較例 2
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.012	0.20
<i>S. aureus</i> No. 88 ¹⁾	0.78	50
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	0.025	0.20
<i>S. epidermidis</i> SEY-223 ²⁾	0.78	>100
<i>Streptococcus pyogenes</i> C-203*	0.10	1.56
<i>S. viridans</i> America *	0.10	3.13
<i>S. pneumoniae</i> Type-III*	0.05	0.78
<i>Enterococcus faecalis</i> LS-101	0.025	0.39
<i>E. faecalis</i> EFY-204 ²⁾	1.56	50
<i>E. faecium</i> EFMY-28	0.39	3.13
<i>E. faecium</i> EFMY-207 ²⁾	3.13	100
<i>E. avium</i> EAY-30	0.20	3.13
<i>Corynebacterium diphtheriae</i> Tronto*	0.025	0.39
<i>Escherichia coli</i> NIHJ JC-2	0.10	0.05
<i>Shigella flexneri</i> EW-10	0.025	0.05
<i>Klebsiella pneumoniae</i> DT	0.05	0.10
<i>Proteus vulgaris</i> IFO 3988	0.78	0.10
<i>P. mirabilis</i> IFO 3849	0.78	0.39
<i>Serratia marcescens</i> IFO 12648	0.39	0.20
<i>Acinetobacter calcoaceticus</i> ATCC 13006	0.10	0.20
<i>Citrobacter freundii</i> IFO 12681	0.20	0.10
<i>Enterobacter cloacae</i> IFO 12937	0.39	0.39
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IFO 12582	1.56	1.56

(接種菌量は 10^6 個/ ml であり、*印の菌株は 10% 馬血添加培地にて培養させたものを示す。また、1) 印はキノロン耐性MRSAを、2) 印はキノロン耐性菌を示す。)

実験例 2

実験例 1 と同様の方法により、クラミジア、マイコプラズマ及び抗酸菌等の特殊な細菌及び嫌気性菌に対する抗菌力を測定した。その結果を表 2 - 1 及び 2 - 2 に示す。

表 2-1 抗菌活性 (MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$)

菌 株	実施例 6	比較例 2
<i>Mycobacterium smegmatis</i> IFO 13167	0.10	0.39
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ATCC 29343	0.025	1.56
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ATCC 27618	0.10	3.13
<i>Chlamydia trachomatis</i> D/UW-3Cx	0.012	0.39
<i>Bacteroides fragilis</i> GAI 5560	0.05	1.56

表 2-2 抗菌活性 (MIC: $\mu\text{g}/\text{ml}$)

菌 株	実施例 17	比較例 2
<i>Mycobacterium smegmatis</i> IFO 3153	0.10	0.39
<i>Mycoplasma pneumoniae</i> ATCC 29343	0.10	1.56
<i>Ureaplasma urealyticum</i> ATCC 27618	0.39	3.13
<i>Chlamydia trachomatis</i> D/UW-3Cx	0.025	0.39
<i>B. fragilis</i> BFY-18	0.20	1.56

実験例 3 : マウスにおける実験的感染に対する保護作用

実験的感染は、各菌を雄性マウスに腹腔内に接種することによって引き起こした。接種 1 時間後、試験化合物をマウスに経口投与した。各試験化合物の治療効果はプロシーデングス・オブ・ザ・ソサエティ・フォー・エクスペリメンタル・バイオロジィ・アンド・メディシン (Proc. Soc. Exp. Med., Vol. 57, p261-264, 1944) によるプロビット法による投与後 7 日後の生存率から 50% 有効用量 (ED_{50}) により測定された。また、同時に用いた感染菌の最小発育阻止濃度 (MIC) も測定した。結果を表 3-1 及び 3-2 に示す。本発明の化合物は *in vivo* においても優れた抗菌活性を示した。

表 3 - 1

菌 株	接種菌量 (個/マウス)	試 験 化合物	M I C (μ g/ml)	E D ₅₀ (mg/マウス) (95%信頼限界)
S. aureus Smith	2.8×10 ⁶ (123×LD ₅₀)	実施例 6 比較例 2	≤0.006 0.05	0.036(0.025-0.052) 0.208(0.137-0.344)
S. aureus MRSA Y-238	7.5×10 ⁶ (185×LD ₅₀)	実施例 6 比較例 2	0.39 >100	1.54(1.103-2.151) >16
E. coli KC-14	5.0×10 ⁴ (744×LD ₅₀)	実施例 6 比較例 2	0.012 0.05	0.011(0.008-0.015) 0.012(0.009-0.018)

表 3 - 2

菌 株	接種菌量 (個/マウス)	試 験 化合物	M I C (μ g/ml)	E D ₅₀ (mg/マウス) (95%信頼限界)
S. aureus Smith	2.8×10 ⁶ (123×LD ₅₀)	実施例17 比較例 2	≤0.006 0.05	0.031(0.021-0.044) 0.208(0.137-0.344)
S. aureus MRSA Y-238	7.5×10 ⁶ (185×LD ₅₀)	実施例17 比較例 2	0.39 >100	1.540(1.103-2.151) >16
E. coli KC-14	5.0×10 ⁴ (744×LD ₅₀)	実施例17 比較例 2	0.025 0.05	0.011(0.008-0.015) 0.012(0.009-0.018)

実験例 4 : 急性毒性

雄性 ddY マウスを一群 5 匹として用い、実施例の化合物 2000 mg/kg を経口投与したところ、死亡例はなく何ら異常は認められなかった。

実験例 5 : 予備小核試験

雄性マウス (ICR 系) を用いた、経口投与による予備小核試験結果を、表 4 に示す。実施例 6 の化合物は、24 時間後の多染性赤血球における小核出現頻度

が対照群に比べ差を認めず、骨髓細胞染色体に影響を及ぼさないことが示された。
また実施例5の化合物は、1000mg/kg投与群より有意に小核出現頻度が対照群に比べ増加した。

表4. マウスを用いた小核試験結果

薬 剤	投与量(mg/kg)	小核出現頻度(%)
0.5%HPMC	—	0.20±0.04
実施例6	500	0.16±0.16
	1000	0.16±0.11
	2000	0.26±0.04
	500	0.45±0.28*
実施例5	1000	1.45±1.45**
	2000	2.38±0.85**
MMC	1	2.36±1.52**

HPMCはヒドロキシプロピルメチルセルロースを表し、
MMCはマイトマイシンCを表す。

0.5%HPMCと比較し、* は0.05<Pで、**は0.01<Pである
有意差を表す。

上記実験例からも明らかなとおり、本発明の一般式(I)においてn=0の化合物は、従来のピリドンカルボン酸系抗菌剤のグラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ、メチシリン及びセフェム耐性黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌等のブドウ球菌、肺炎球菌、陽球菌等のグラム陽性菌に対してin vitro及びin vivoで増強された効力と広い抗菌作用を有し、さらに嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマ及び抗酸菌等にも強い抗菌力を有し、しかも、また問題となる副作用がほとんどなく、低毒性を示すことから、これらの病原菌によって引き起こされる種々感染症の治療薬として臨床的により優れた効果が期待できる。さらに、本発明者らの試験によれば、本発明化合物は全体にわたって良好な抗菌活性を有するばかりか、緑膿菌に対しても良好な抗菌活性を有し、さらに、現在の薬剤では治療が困難とされるMRSAに対しても優れた抗菌作用を示した。特にキノロン耐

性黄色ブドウ球菌についても著しく強力な抗菌作用を示し、問題とされる副作用もほとんどなく、低毒性であったことから、新たな抗菌剤として臨床的により優れた有用性が期待される。また、特に、本発明化合物(I)において $n=0$ の化合物は、一般の抗菌剤と比べて小核出現頻度が著しく軽減され、さらに光学活性体にするとその効果が増し、一般の抗菌剤と比べて(R)体の効果は10000倍以上にもなった。一方、(S)体の効果は、一般の抗菌剤と比べて極めて高く、100000倍以上にもなった。なお、比較例1の化合物等についても実験例1のin vitroでの抗菌評価を行なったが、本発明化合物に比べれば、その特性は若干弱いものであった。

また、本発明の一般式(I)において $n=1$ の化合物は、前記の通り、グラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ、グラム陽性菌に対してin vitroおよびin vivoで増強された効力と広い抗菌作用を有する。また、問題となる中枢性等の副作用がほとんどなく、低毒性を示すことから、抗菌剤として臨床的により優れた有用性が期待される。特に、従来のキノロンカルボン酸系抗菌剤と比較して、グラム陰性菌に対して同等以上の抗菌力を維持しつつ、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、腸球菌等のグラム陰性菌に対して著しく増強された抗菌力を有し、さらに、MRSAおよびキノロン耐性のMRSA、表皮ブドウ球菌または腸球菌に対して強力な抗菌力を示すとともに、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマおよび抗酸菌に対しても強い抗菌力を示した。これら広範囲の菌に対する強いin vitro抗菌力はマウス感染治療効果に十分反映されることが実証されたことから、これら病原菌による種々の感染症の治療薬として临床上優れた効果が期待できる。特に現在、院内感染症の起炎菌として临床上非常に重大な問題となっている多剤耐性のMRSAや、複雑性尿路感染症の起炎菌のうち経口セフェムとキノロン剤の双方に耐性を示す表皮ブドウ球菌や腸球菌による感染症に適切な治療薬がない現状では、本化合物の临床上の有用性は極めて高いものと考えられる。本化合物は既に上述のように耐性菌を含め極めて広範囲の病原菌に対し、抗菌力を示すことから、制癌剤その他の薬剤投与により免疫不全になった患者の細菌感染症治療薬として長期間投与しても菌交代現象が起こりにくいことが期待される。

実施例

次に、参考例及び実施例を挙げて本発明を示すが、本発明はこれら実施例のみに限定されないことはもちろんである。

参考例 1

(1) 4-ベンズアミド-1-ベンジル-4-シアノピペリジン

(a) 1-ベンジル-4-ピペリドン 40 g を 25% アンモニア水 30 ml、メタノール 35 ml の混合溶媒に溶解し、塩化アンモニウム 11.4 g、シアン化ナトリウム 9.5 g の水溶液 44 ml を加え、50℃で一晩攪拌した。メタノールを留去した後、クロロホルムにて抽出した。クロロホルム層を水洗した後、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を留去し、油状物を得た。

(b) この油状物をクロロホルム 250 ml に溶解し、トリエチルアミン 32.2 ml を加え、氷冷攪拌下、塩化ベンゾイル 29.8 g を滴下、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色粉末状晶の標題化合物 48.7 g を得た。

融点：166～167℃

(2) 4-ベンズアミド-1-ベンジル-4-エトキシカルボニルピペリジン

参考例 1 (1) で得られた 4-ベンズアミド-1-ベンジル-4-シアノピペリジン 21 g をエタノール 350 ml に溶解し、濃硫酸 15 ml を加え、20 時間加熱還流した。エタノールを濃縮、水 200 ml を加え、炭酸カリウムで中和した。クロロホルムを加えて分液し、クロロホルム層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して無色粉末状晶の標題化合物 16.1 g を得た。

融点：104～105℃

(3) 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン

水素化リチウムアルミニウム 3.8 g をテトラヒドロフラン 300 ml に懸濁させ、氷冷下、参考例 1 (2) で得られた 4-ベンズアミド-1-ベンジル-4-エトキシカルボニルピペリジン 16.1 g のテトラヒドロフラン溶液 150 ml

を滴下し、反応混合物を一晩加熱還流した。氷冷下、少量の水と15%水酸化ナトリウム水溶液を加えて、不溶物を濾過し濾液を硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、無色プリズム晶の標題化合物12.8gを得た。

融点: 83~84°C

参考例2

(1) 7-ベンジル-1, 3, 7-トリアザスピロ[4, 4]ノナン-2, 4-ジオン

1-ベンジル-3-ピロリドン20.9g、シアン化ナトリウム8.7g及び炭酸アンモニウム34.4gを50%エタノール水溶液200mlに溶解し、150°Cで一晩加熱した。エタノールを減圧留去した後、残渣をクロロホルムで抽出した。飽和食塩水で洗浄後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール=10：1）で精製し、無色結晶の標題化合物18gを得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.0-2.1(1H, m), 2.4-2.6(3H, m), 2.7(1H, d, J=10Hz), 2.9(1H, d, J=10Hz), 3.1(1H, m), 3.6(1H, d, J=13Hz), 3.75(1H, d, J=13Hz), 7.2-7.4(5H, m)

(2) 1-ベンジル-3-ベンズアミド-3-メトキシカルボニルピロリジン

参考例2(1)で得られた7-ベンジル-1, 3, 7-トリアザスピロ[4, 4]ノナン-2, 4-ジオン18gを4N水酸化ナトリウム183mlに懸濁させ、36時間加熱還流した。氷冷下、反応混合物に濃塩酸を加えて酸性にした後、減圧乾固させた。残渣に乾燥メタノール100mlを加え、更に、氷冷下塩化チオニル13mlを滴下し、室温で一晩攪拌した。メタノールを減圧留去し、残渣をテトラヒドロフラン-水(2:3)500mlに溶解した。炭酸カリウム150gを加えてアルカリ性とした後、氷冷下塩化ベンゾイル28mlを滴下した。室温で2時間攪拌した後、反応混合液をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液；クロロホルム：メタノール=95：5）で精製し、淡黄色油状物の標題化合物14.6gを得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.4-2.5(1H, m), 2.7-2.85(2H, m), 3.15(1H, d, J=10Hz),
3.25-3.35(1H, d, J=10Hz), 3.45(1H, d, J=10Hz), 3.75(3H, s), 3.85(1H, d, J=12Hz),
3.95(1H, d, J=12Hz), 7.3-7.6(6H, m), 7.8-7.9(2H, m), 8.0-8.1(2H, m)

(3) 1-ベンジル-3-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン

水素化リチウムアルミニウム 4.1 g をテトラヒドロフラン 150 ml に懸濁させ、氷冷下、参考例 2 (2) で得られた 1-ベンジル-3-ベンズアミド-3-メトキシカルボニルピロリジン 14.6 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下した。12 時間加熱還流した後、氷冷下、水 4 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 4 ml、水 13 ml を順次加えた。生成した沈澱を濾別し、濾液を濃縮し、無色油状物の標題化合物 12.5 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.8-1.9(2H, m), 2.5-2.75(4H, m), 3.5-3.75(6H, m),
7.2-7.4(10H, m)

参考例 3

(1) 3-アミノ-3-シアノ-1-ジフェニルメチルアゼチジン

塩化アンモニウム 14.2 g の水溶液 28.5 ml に、1-ジフェニルメチルアゼチジン-3-オン [バウマン、デュトラ、ヘルベティカ ケミカル アクタ 71 巻 1038 号 (1988 年) (H. Baumann and R. O. Duthaler, Helvetica Chimica Acta Vol. 71 1038 (1988))] 57.4 g のメタノール溶液 172 ml を加えた。これに、シアン化ナトリウム 13.0 g の水溶液 26 ml を加えて、室温のまま 12 時間攪拌した。水とクロロホルムを加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥濃縮し、茶褐色油状物の標題化合物 63.7 g を得た。

(2) 3-ベンズアミド-3-シアノ-1-ジフェニルメチルアゼチジン

参考例 3 (1) で得られた 3-アミノ-3-シアノ-1-ジフェニルメチルアゼチジン 63.7 g、トリエチルアミン 40.5 ml をジクロロメタン 637 ml に溶解し、氷冷攪拌下塩化ベンゾイル 33.7 ml を滴下した。室温で 12 時間反応後、水 500 ml、エーテル 200 ml を加えて攪拌し、生じた沈澱物を濾過、乾燥することにより、淡黄色アモルファスの標題化合物 51.8 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 3.41(2H, d, J=10.0Hz), 4.02(2H, d, J=10.0Hz), 4.43(1H, s),
7.2-7.31(6H, m), 7.41-7.49(6H, m), 7.60-7.70(1H, m), 8.00-8.03(2H, m)

(3) 3-ベンズアミド-3-エトキシカルボニル-1-ジフェニルメチルアゼチジン

参考例3(2)で得られた3-ベンズアミド-3-シアノ-1-ジフェニルメチルアゼチジン17gをテトラヒドロフラン85mlに溶解し、これに濃塩酸425mlを加え、室温で12時間反応させた。反応液を水1600mlに注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、濃縮することにより粗製のカルボン酸17gを得た。引き続きこれをエタノール432mlに溶解し、氷冷攪拌下塩化チオニル34mlを滴下した。反応液を一晩加熱還流後、不溶物を濾別した濾液を濃縮し、淡黄色アモルファスの標題化合物を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.25(3H, t, J=7.1Hz), 3.52(2H, d, J=10.3Hz),
3.87(2H, d, J=10.3Hz), 4.25(2H, q, J=7.1Hz), 4.57(1H, s), 7.18-7.29(6H, m),
7.43-7.48(6H, m), 7.55-7.65(1H, m), 8.01-8.10(2H, m)

(4) 3-アミノ-3-ヒドロキシメチル-1-ジフェニルメチルアゼチジン

水素化リチウムアルミニウム4.7gをテトラヒドロフラン47mlに懸濁させた溶液に、参考例3(3)で得られた3-ベンズアミド-3-エトキシカルボニル-1-ジフェニルメチルアゼチジン23.2gのテトラヒドロフラン溶液230mlを氷冷攪拌下にて滴下した。室温で1時間攪拌を続けた後再び氷冷し、水4.7ml、15%水酸化ナトリウム水溶液4.7ml、水24mlを順次加えて生成した沈澱を濾別した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより脱ベンゾイル化した還元生成物である淡黄色アモルファスの標題化合物5.23gを得た。

NMR(CD₃OD) δ : 2.92(2H, d, J=9.0Hz), 3.30(2H, d, J=9.0Hz), 3.70(2H, s),
4.46(1H, s), 7.14-7.28(6H, m), 7.39-7.41(4H, m)

参考例4

(1) 1-ベンジル-4-シアノ-4-(N-メチル)ベンズアミドピペリジンメチルアミン塩酸塩9.2g、シアン化ナトリウム6.7gを水40mlに溶

解した溶液に、1-ベンジル-4-ピペリドン 25.5 g のメタノール溶液 40 ml を滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に水、クロロホルムを加えて分取し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮し残渣として粗製のアミノニトリルを得た。引き続き、この残渣をトリエチルアミン 20.4 g と共にジクロロメタン 300 ml に溶解し、氷冷攪拌下塩化ベンゾイル 28.4 g を滴下した。室温で一晩攪拌した後、反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液で処理し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物の標題化合物 30.8 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.05-2.20(2H, m), 2.48-2.53(4H, m), 2.85-3.00(5H, m), 3.57(2H, s), 7.20-7.60(10H, m)

(2) 1-ベンジル-4-エトキシカルボニル-4-(N-メチル)ベンズアミドピペリジン

参考例 4 (1) で得られた 1-ベンジル-4-シアノ-4-(N-メチル)ベンズアミドピペリジン 10.0 g を参考例 1 (2) と同様に反応、処理することにより、淡黄色油状物の標題化合物 5.2 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.26(3H, t), 2.17-2.20(2H, m), 2.32-2.35(2H, m), 2.59-2.63(4H, m), 3.03(3H, s), 3.54(2H, s), 4.20(2H, q), 7.26-7.42(10H, m)

(3) 1-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-4-(N-ベンジル-N-メチル)アミノピペリジン

参考例 4 (2) で得られた 1-ベンジル-4-エトキシカルボニル-4-(N-メチル)ベンズアミドピペリジン 5.2 g を参考例 1 (3) と同様に反応、処理することにより、淡黄色油状物の標題化合物 3.7 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.61-1.65(2H, m), 1.90-2.05(2H, m), 2.16(3H, s), 2.19-2.30(2H, m), 2.76-2.80(2H, m), 3.55(2H, s), 3.63(2H, s), 3.68(2H, s), 7.20-7.34(10H, m)

参考例 5

(1) 1-ベンゾイル-4-ピペリドン

4-ピペリドン塩酸塩 50 g を水 600 ml に溶解し、炭酸カリウム 135 g

を加え、次いで氷冷攪拌下塩化ベンゾイル 50 ml を滴下した。室温で 2 時間攪拌し、反応中析出した結晶を濾取した。メタノール洗浄後、乾燥し無色結晶として標題化合物 53 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.3-2.8(4H, m), 3.6-4.2(4H, m), 7.4-7.6(5H, m)

(2) 4-ベンズアミド-1-ベンゾイル-4-シアノピペリジン

参考例 5 (1) で得られた 1-ベンゾイル-4-ピペリドン 55 g を参考例 1 (1) と同様に反応、処理することにより無色結晶として標題化合物 71 g を得た。

NMR(DMSO) δ : 2.0-2.2(2H, m), 2.3-2.45(2H, m), 3.3-3.5(2H, m), 3.5-3.7(1H, m), 4.0-4.2(1H, m), 7.4-7.65(8H, m), 7.85-7.95(2H, m)

(3) 4-ベンズアミド-1-ベンゾイル-4-エトキシカルボニルピペリジン

参考例 5 (2) で得られた 4-ベンズアミド-1-ベンゾイル-4-シアノピペリジン 71 g を参考例 1 (2) と同様に反応、処理することにより淡黄色油状物として標題化合物 44 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.25(3H, t, J=7.5Hz), 2.1-2.35(4H, m), 3.3-3.8(4H, m), 4.25(2H, q, J=7.5Hz), 6.48(1H, s), 7.35-7.6(6H, m), 7.75-7.8(2H, m), 8.0-8.1(2H, m)

(4) 4-ベンズアミド-1-ベンゾイル-4-ヒドロキシメチルピペリジン

参考例 5 (3) で得られた 4-ベンズアミド-1-ベンゾイル-4-エトキシカルボニルピペリジン 42 g をテトラヒドロフラン 450 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 21 g を加えて一晩加熱還流した。水 200 ml を加えた後、クロロホルムで抽出を行い、水、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物として標題化合物 30.5 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.8-1.95(2H, m), 2.05-2.2(2H, m), 3.3-3.7(4H, m), 3.85(2H, s), 6.15(1H, s), 7.4-7.6(8H, m), 7.7-7.8(2H, m)

(5) 4-ベンズアミド-1-ベンゾイル-4-メトキシメチルピペリジン

参考例 5 (4) で得られた 4-ベンズアミド-1-ベンゾイル-4-ヒドロキ

シメチルピペリジン 16 g をテトラヒドロフラン 80 ml に溶解し、氷冷下水素化ナトリウム 2.8 g を加え、室温で 30 分間攪拌した。再び氷冷してヨウ化メチル 3.5 ml を滴下し室温で 2 時間攪拌した。水を加えた後、クロロホルムで抽出を行い、食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物として標題化合物 5.7 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.6-1.9(2H, m), 2.35-2.5(2H, m), 3.25-3.4(5H, m), 3.4-3.7(3H, m), 4.3-4.4(1H, m), 6.3(1H, s), 7.35-7.55(8H, m), 7.7-7.8(2H, m)

(6) 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-メトキシシメチルピペリジン

参考例 5 (5) に従って得られた 4-ベンズアミド-1-ベンゾイル-4-メトキシシメチルピペリジン 2 g をテトラヒドロフラン 120 ml に溶解し氷冷下、水素化リチウムアルミニウム 540 mg を加え、6 時間加熱還流した。氷冷下、水 540 μ l、15% 水酸化ナトリウム水溶液 540 μ l、水 1.6 ml を順次加え、生成する沈澱を濾別し、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物として標題化合物 1.3 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.6-1.8(2H, m), 1.85-1.95(2H, m), 2.4-2.55(2H, m), 2.55-2.7(2H, m), 3.35(3H, s), 3.4(2H, s), 3.6(2H, s), 3.75(2H, s), 7.2-7.5(10H, m)

参考例 6

(1) 1-ベンゾイル-4-メトキシシメチル-4-(N-メチル)ベンズアミドピペリジン

参考例 5 (4) で得られた 4-ベンズアミド-1-ベンゾイル-4-ヒドロキシシメチルピペリジン 6.2 g をテトラヒドロフラン 300 ml に溶解し、氷冷下、水素化ナトリウム 2.2 g を加え、室温で 50 分間攪拌した。再び氷冷してヨウ化メチル 2.7 ml を滴下し室温で一晩攪拌した。水を加え、クロロホルムで抽出し、水、食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物として標題

化合物 3. 2 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.7-2.1(2H, m), 2.6-2.7(2H, m), 3.0(3H, s), 3.25-3.4(5H, m), 3.55-3.7(1H, m), 3.75-3.9(2H, m), 4.3-4.45(1H, m), 7.35-7.55(10H, m)

(2) 1-ベンジル-4-メトキシメチル-4-(N-ベンジル-N-メチル)アミノピペリジン

参考例 6 (1) で得られた 1-ベンゾイル-4-メトキシメチル-4-(N-メチル)ベンズアミドピペリジン 4.2 g を参考例 5 (6) と同様に反応、処理することにより無色油状物として標題化合物 1.3 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.6-1.8(2H, m), 1.8-2.0(2H, m), 2.15(3H, m), 2.4-2.55(2H, m), 2.55-2.7(2H, m), 3.35(3H, s), 3.45(2H, s), 3.6(2H, s), 3.75(2H, s), 7.2-7.5(10H, m)

参考例 7

(1) 1-ベンジル-4-ベンジルイミノピペリジン

1-ベンジル-4-ピペリドン 2.0 g を乾燥ベンゼン 11.5 ml に溶解し、室温にてベンジルアミン 1.15 ml を滴下した。1 時間後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した残渣に更に乾燥ベンゼンを 2 度加えて濃縮を繰り返し、茶褐色油状物の標題化合物 2.94 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.44-2.73(8H, m), 3.57(2H, s), 4.53(2H, s), 7.22-7.35(10H, m)

(2) 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-エトキシカルボニルメチルピペリジン

酢酸エチル 1.24 ml とテトラヒドロフラン 24.8 ml の混合液を -78 °C にて攪拌下、リチウムジイソプロピルアミド (1.5 M シクロヘキサン溶液) 9.84 ml を滴下した。一方で参考例 7 (1) で得られた 1-ベンジル-4-ベンジルイミノピペリジン (2.94 g) をテトラヒドロフラン 14.7 ml に溶解し、-78 °C にて攪拌下、三フッ化ホウ素エーテル錯体 1.3 ml を滴下した。この溶液を先に調製しておいたアニオン溶液中へ -78 °C で滴下し、徐々に昇温して -30 °C にした。飽和塩化アンモニウム水溶液 50 ml を加えて処理し、

酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、茶褐色油状物として標題化合物 1. 53 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.23(3H, t, J=7.1Hz), 1.60-1.78(2H, m), 2.51-2.52(6H, m), 3.53(2H, s), 3.67(2H, s), 4.12(2H, q, J=7.1Hz), 7.24-7.40(10H, m)

(3) 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン

参考例 7 (2) で得られた 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-エトキシカルボニルメチルピペリジン 1. 5 g を参考例 1 (3) と同様に反応、処理することにより、茶褐色油状物の標題化合物 1. 23 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.67-1.89(6H, m), 2.34-2.4(2H, m), 2.50-2.60(2H, m), 3.51(2H, s), 3.72(2H, s), 3.88(2H, m), 7.28-7.32(10H, m)

参考例 8

(1) 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-シアノピペリジン

1-ベンジルアミン 173 ml と濃塩酸 88 ml を氷冷下混合して塩酸塩とした溶液に、1-ベンジル-4-ピペリドン 100 g のメタノール溶液 300 ml を滴下した。続いて、シアン化ナトリウム 28. 5 g の水溶液 142. 5 ml を加え、80 °C にて加熱撹拌した。12 時間後、生成した沈殿を濾取することにより、淡黄色アモルファスの標題化合物 157 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.78-1.88(2H, m), 2.02-2.07(2H, m), 2.35-2.44(2H, m), 2.80-2.90(2H, m), 3.54(2H, s), 3.90(2H, s), 7.25-7.35(10H, m)

(2) 1-ベンジル-4-(N-ベンジル)ベンズアミド-4-シアノピペリジン

参考例 8 (1) で得られた 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-シアノピペリジン 30 g を参考例 1 (1) の (b) と同様に反応、処理することにより、白色アモルファスの標題化合物 13. 68 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.98-2.08(2H, m), 2.42-2.54(4H, m), 2.85-2.90(2H, m), 3.51(2H, s), 4.70(2H, s), 7.20-7.36(13H, m), 7.45-7.47(2H, m)

(3) 1-ベンジル-4-(N-ベンジル)ベンズアミド-4-エトキシカルボニルピペリジン

参考例 8 (2) で得られた 1-ベンジル-4-(N-ベンジル)ベンズアミド-4-シアノピペリジン 23. 8 g を参考例 1 (2) と同様に反応、処理することにより、淡黄色油状物として標題化合物 15. 1 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.34(3H, t, J=7.0Hz), 1.78-1.90(2H, m), 2.30-2.37(2H, m), 2.42-2.52(2H, m), 2.69-2.76(2H, m), 3.50(2H, s), 4.27(2H, q, J=7.0Hz), 4.65(2H, s), 7.25-7.37(15H, m)

(4) 1-ベンジル-4-ジベンジルアミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン

参考例 8 (3) で得られた 1-ベンジル-4-(N-ベンジル)ベンズアミド-4-エトキシカルボニルピペリジン 15. 1 g を参考例 1 (3) と同様に反応、処理することにより淡黄色油状物の標題化合物 13. 1 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.47-1.51(2H, m), 1.85-1.96(2H, m), 2.03-2.12(2H, m), 2.71-2.75(2H, m), 3.48(2H, s), 3.71(2H, s), 3.76(2H, s), 7.10-7.30(15H, m)

(5) 1-ベンジル-4-ジベンジルアミノ-4-フルオロメチルピペリジン

参考例 8 (4) で得られた 1-ベンジル-4-ジベンジルアミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン 7. 8 g をジクロロメタン 156 ml に溶解し、-78℃で攪拌下、ジエチルアミノサルファートリフルオリド 2. 83 ml を滴下した。室温で 3 時間攪拌した後、水 100 ml を加えて分取し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮した。得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、白色アモルファスの標題化合物 2. 7 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.39-1.60(2H, m), 1.90-2.00(2H, m), 2.23-2.30(2H, m), 2.47-2.52(2H, m), 2.56(2H, d, J=23.6Hz), 3.44(2H, s), 3.63(2H, s), 7.24-7.35(15H, m)

参考例 9

1-ベンジル-4-フルオロメチル-4-(N-メチル)ベンジルアミノピペリジン

参考例 4 (3) で得られた 1-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-4-(N-

メチル) ベンジルアミノピペリジン 962mg を参考例 8 (5) と同様に反応、処理をすることにより、淡黄色油状物の標題化合物 360mg を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.66-1.69(2H, m), 1.89-1.95(2H, t), 2.27-3.35(5H, m), 2.45(1H, s), 2.52(1H, s), 2.52-2.59(2H, m), 3.48(2H, s), 3.54(2H, s), 7.22-7.30(10H, m)

参考例 10

(1) 3-ベンズアミド-1-ベンジル-3-シアノピペリジン

1-ベンジル-3-ピペリドンより参考例 1 (1) と同様に反応、処理をすることにより、標題化合物を得た。

(2) 3-ベンズアミド-1-ベンジル-3-エトキシカルボニルピペリジン

参考例 10 (1) で得られた 3-ベンズアミド-1-ベンジル-3-シアノピペリジンを参考例 1 (2) と同様に反応、処理をすることにより、標題化合物を得た。

(3) 1-ベンジル-3-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピペリジン

参考例 10 (2) で得られた 3-ベンズアミド-1-ベンジル-3-エトキシカルボニルピペリジンを参考例 1 (3) と同様に反応、処理をすることにより、標題化合物を得た。

参考例 11

(1) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル)ベンズアミド-3-シアノピロリジン

1-ベンジル-3-ピロリドン 33.7g を参考例 8 (1) 及び参考例 8 (2) と同様に反応、処理をすることにより、無色結晶の標題化合物 53.4g (収率 70%) を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.4-2.5(1H, m), 2.55-2.7(1H, m), 2.8-3.0(3H, m), 3.15(1H, d, J=10Hz), 3.5(1H, d, J=12Hz), 3.75(1H, d, J=12Hz), 4.65-4.75(2H, m), 7.0-7.1(2H, m), 7.1-7.6(13H, m)

(2) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル)ベンズアミド-3-エトキシカルボニルピロリジン

参考例 11 (1) で得られた 1-ベンジル-3-(N-ベンジル)ベンズアミド-3-シアノピロリジン 12 g を参考例 1 (2) と同様に反応、処理することにより、淡黄色油状物の標題の化合物 7.4 g (収率 55%) を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.33(3H, t, J=9Hz), 2.05-2.2(1H, m), 2.3-2.45(1H, m), 2.6(1H, d, J=11Hz), 2.9-3.1(2H, m), 3.15(1H, d, J=11Hz), 3.45(1H, d, J=13Hz), 3.65(1H, d, J=13Hz), 4.25(2H, q, J=9Hz), 4.7(1H, d, J=20Hz), 4.9(1H, d, J=20Hz), 7.2-7.5(15H, m)

(3) 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン

参考例 11 (2) で得られた 1-ベンジル-3-(N-ベンジル)ベンズアミド-3-エトキシカルボニルピロリジン 147.8 g を参考例 1 (3) と同様に反応、処理することにより、無色油状物の標題化合物 106 g (収率 82.1%) を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.90-2.0(1H, m), 2.05-2.2(1H, m), 2.5-2.6(1H, m), 2.55(1H, d, J=10Hz), 2.7(1H, d, J=10Hz), 2.75-2.85(1H, m), 3.5-3.6(2H, m), 3.6-3.9(6H, m), 7.1-7.4(15H, m)

(4) 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-フルオロメチルピロリジン

参考例 11 (3) で得られた 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン 51.2 g を参考例 8 (5) と同様に反応、処理することにより、無色結晶状の標題化合物 42.2 g (収率 82%) を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.8-2.2(2H, m), 2.35-2.45(1H, m), 2.5-2.9(5H, m), 3.55(2H, s), 3.65(4H, q, J=13Hz), 7.2-7.4(15H, m)

(5) 3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン

参考例 11 (4) で得られた 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-フルオロメチルピロリジン 10 g と 10%パラジウム炭素 3 g、エタノール 200 ml の混合物に含水ヒドラジン 5 ml を加え、室温にて 0.5 時間攪拌した。次に 3.5 時間還流し、不溶物を濾別した。濾液は濃縮し、残留物をクロロホルムにて希釈し、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮して淡黄色油状の標題化合物 2.634 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.6-1.9(1H, m), 1.95-2.2(1H, m), 2.75-3.00(4H, m),

3.17-3.25(2H, m).

参考例 1 2

(1) 1-ベンジル-3-(N-メチル)ベンズアミド-3-シアノピロリジン

1-ベンジル-3-ピロリドン 10.471 g を参考例 4 (1) と同様に反応、処理をすることにより、無色リン片状晶の標題化合物 14.364 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.26-2.38(1H, m), 2.62-2.75(1H, m), 2.80-2.95(3H, m),

3.05(3H, s), 3.48(1H, d, J=7.8Hz), 3.71(2H, s), 7.22-7.57(10H, m)

(2) 1-ベンジル-3-(N-メチル)ベンズアミド-3-エトキシカルボニルピロリジン

参考例 1 2 (1) で得られた 1-ベンジル-3-(N-メチル)ベンズアミド-3-シアノピロリジン 12.776 g を参考例 1 (2) と同様に反応、処理をすることにより、赤黄色油状物の標題化合物 6.793 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.24(3H, t, J=7.7Hz), 2.09-2.20(1H, m), 2.48(1H, q, J=7.7Hz),

2.70(1H, d, J=8.4Hz), 2.89-3.06(2H, m), 3.09(3H, s), 3.20(1H, d, J=8.4Hz),

3.58(1H, d, J=10Hz), 3.74(1H, d, J=10.0Hz), 4.18(2H, q, J=7.7Hz),

7.19-7.48(10H, m)

(3) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン

参考例 1 2 (2) で得られた 1-ベンジル-3-(N-メチル)ベンズアミド-3-エトキシカルボニルピロリジン 8.429 g を参考例 1 (3) と同様に反応、処理をすることにより、淡黄色油状物の標題化合物 6.162 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.88-1.97(1H, m), 2.00-2.12(1H, m), 2.15(3H, s),

2.53-2.69(2H, m), 2.82-2.86(2H, m), 3.48-3.73(5H, m), 3.86(1H, d, J=8.5Hz),

7.22-7.31(10H, m)

(4) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-フルオロメチルピロリジン

参考例 1 2 (3) で得られた 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)

アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン4.726gを参考例8(5)と同様に反応、処理をすることにより、淡黄色油状物の標題化合物3.559gを得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.83-2.24(2H, m), 2.29(3H, s), 2.47-2.84(6H, m), 3.56(2H, d, J=3.9Hz), 3.61(2H, s), 7.16-7.33(10H, m)

参考例13

(1) 1-ベンジル-3-シアノ-3-メチルアミノピペリジン

1-ベンジル-3-ピペリドン23.4g及びメチルアミン塩酸塩12.5gを参考例8(1)と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物23gを得、そのまま次工程に使用した。

(2) 1-ベンジル-3-シアノ-3-(N-メチル)ベンズアミドピペリジン

(1)で得られた1-ベンジル-3-シアノ-3-メチルアミノピペリジン23gを参考例1(1)の(b)と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物32gを得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.50-3.60(8H, m), 3.00(3H, s), 3.64(2H, s), 7.00-7.60(10H, m)

(3) 1-ベンジル-3-エトキシカルボニル-3-(N-メチル)ベンズアミドピペリジン

(2)で得られた1-ベンジル-3-シアノ-3-(N-メチル)ベンズアミドピペリジン32gを参考例1(2)と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物15.9gを得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.28(8H, t), 1.50-2.90(8H, m), 3.16(3H, s), 3.50(2H, s), 4.18(2H, q), 7.28(5H, s), 7.40(5H, s)

(4) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-ヒドロキシメチルピペリジン

(3)で得られた1-ベンジル-3-エトキシカルボニル-3-(N-メチル)ベンズアミドピペリジン15.8gを参考例1(3)と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物13.3gを得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.46-2.36(9H, m), 2.50-3.00(2H, m), 3.50(2H, s), 3.62(2H, d),

3.82(2H, d), 7.28(10H, s).

(5) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-フルオロメチルピペリジン

(4) で得られた 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-ヒドロキシメチルピペリジン 10 g、ヘキサフルオロプロベンジエチルアミン 13.4 g をクロロホルム 100 ml に溶解し 2 時間加熱還流した。冷後 10% 炭酸カリウム水溶液、水の順に反応液を洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物として標題化合物 7.3 g を得た。

NMR(CDC_l) δ : 1.51-1.82(4H, m), 2.28(3H, s), 2.30-3.00(6H, m), 3.54(2H, s), 3.56(2H, s), 7.28(10H, s)

参考例 14

(1) 1-ベンジル-4-シアノ-4-シクロプロピルアミノピペリジン

1-ベンジル-4-ピペリドン 75 g およびシクロプロピルアミン塩酸塩 46 g を参考例 8 (1) と同様に反応、処理することにより、結晶として標題化合物 9.8 g を得た。

融点 : 64 ~ 67 °C

(2) 1-ベンジル-4-シアノ-4-(N-シクロプロピル)ベンズアミドピペリジン

(1) で得られた 1-ベンジル-4-シアノ-4-シクロプロピルアミノピペリジン 48 g を参考例 1 (1) の (b) と同様に反応、処理することにより、結晶として標題化合物 47.5 g を得た。

融点 : 250 ~ 255 °C

(3) 1-ベンジル-4-(N-シクロプロピル)ベンズアミド-4-エトキシカルボニルピペリジン

(2) で得られた 1-ベンジル-4-シアノ-4-(N-シクロプロピル)ベンズアミドピペリジン 47.5 g を参考例 1 (2) と同様に反応、処理することにより、粘性油状物として標題化合物 22 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 0.50-0.78(4H, m), 1.27(3H, t, J=8.0Hz), 2.30-2.52(4H, m),
2.52-2.80(4H, m), 3.58(2H, s), 4.19(2H, q, J=8.0Hz), 4.20-4.50(1H, m);
7.20-7.60(10H, m)

(4) 1-ベンジル-4-(N-ベンジル-N-シクロプロピル)アミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン

(3) で得られた1-ベンジル-4-(N-シクロプロピル)ベンズアミド-4-エトキシカルボニルピペリジン16gを参考例1(3)と同様に反応、処理することにより、結晶として標題化合物9.4gを得た。

融点: 75~77°C

(5) 1-ベンジル-4-(N-ベンジル-N-シクロプロピル)アミノ-4-フルオロメチルピペリジン

(4) で得られた1-ベンジル-4-(N-ベンジル-N-シクロプロピル)アミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン10.6g、ヘキサフルオロプロペンジエチルアミン13.2gをクロロホルム100mlに溶解し、2時間加熱還流した。冷却後10%炭酸カリウム水溶液、水の順に反応液を洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。クロロホルムを留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、油状物として標題化合物8.0gを得た。

NMR(CDCl₃) δ : 0.25-0.35(4H, m), 1.10-1.60(2H, m), 1.70-2.00(4H, m),
2.10-2.70(3H, m), 2.74(2H, d, J=24Hz), 3.52(2H, s), 3.85(2H, s), 7.28(10H, s)

参考例15

1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-クロロメチルピロリジン

参考例11(3)で得られた1-ジベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン5.0gをピリジン25.0mlに溶解し、氷冷下、塩化チオニル1.23mlを滴下し、室温に戻し、1.5時間攪拌した。水25mlを加え、炭酸カリウムで中和した。酢酸エチルを加え分液し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色アモルファスの標題化合物2.3gを得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.10(2H, t, J=7.5Hz), 2.46-2.54(1H, m), 2.69-2.82(3H, m),

2.96(2H, s), 3.50(1H, d, J=12Hz), 3.60(1H, d, J=12Hz), 3.74(4H, s),
7.23-7.32(15H, m)

参考例 1 6

1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-クロロメチル
ベンジルアミノピロリジン

参考例 1 2 (3) で得られた 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)
アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン 3.104 g をピリジン 30 ml に溶
解し、0℃にてオキシ塩化リン 1.2 ml を徐々に加えた。次いで室温で 4 時間
攪拌後、反応物を氷水 50 ml 中に入れ、これを酢酸エチルにて抽出した。酢酸
エチル層は飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下濃縮した。
残留物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、淡黄色油状物の標題
化合物 2.075 g を得た。

NMR(CDC1₃) δ: 1.85-2.22(2H, m), 2.31(3H, s), 2.35-2.79(6H, m),
3.55(2H, d, J=4.2Hz), 3.78(2H, s), 7.18-7.33(10H, m)

参考例 1 7

(1) 1-ベンジル-3-ベンジルアミノ-3-シアノピペリジン

1-ベンジル-3-ピペリドン を参考例 8 (1) と同様に反応、処理すること
により標題化合物を得る。

(2) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル)ベンズアミド-3-シアノピペリジ
ン

参考例 1 7 (1) で得られる 1-ベンジル-3-ベンジルアミノ-3-シアノ
ピペリジンを参考例 1 (1) の (b) と同様に反応、処理することにより標題化
合物を得る。

(3) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル)ベンズアミド-3-エトキシカルボ
ニルピペリジン

参考例 1 7 (2) で得られる 1-ベンジル-3-(N-ベンジル)ベンズアミ
ド-3-シアノピペリジンを参考例 1 (2) と同様に反応、処理することにより
標題化合物を得る。

(4) 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピペリジン

参考例 17 (3) で得られる 1-ベンジル-3-(N-ベンジル) ベンズアミド-3-エトキシカルボニルピペリジンを参考例 1 (3) と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

(5) 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-フルオロメチルピペリジン

参考例 17 (4) で得られる 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピペリジンを参考例 8 (5) と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

参考例 18

(1) 1-ベンジル-3-ベンジルイミノピロリジン

1-ベンジル-3-ピロリドンを参考例 7 (1) と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

(2) 1-ベンジル-3-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルメチルピロリジン

参考例 18 (1) で得られる 1-ベンジル-3-ベンジルイミノピロリジンを参考例 7 (2) と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

(3) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル) ベンズアミド-3-エトキシカルボニルメチルピロリジン

参考例 18 (2) で得られる 1-ベンジル-3-ベンジルアミノ-3-エトキシカルボニルメチルピロリジンをベンゾイル化することにより標題化合物を得る。

(4) 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-ヒドロキシエチルピロリジン

参考例 18 (3) で得られる 1-ベンジル-3-(N-ベンジル) ベンズアミド-3-エトキシカルボニルピロリジンを参考例 1 (3) と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

(5) 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-フルオロエチルピロリジン

参考例 18 (4) で得られる 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジンを参考例 8 (5) と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

(6) 3-アミノ-3-フルオロエチルピロリジン

参考例 18 (5) で得られる 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-フルオロエチルピロリジンを参考例 11 (5) と同様に反応、処理することにより標題化合物を得る。

参考例 19

(1) 4-アミノメチル-1-ベンジル-4-ベンジルアミノピペリジン

水素化リチウムアルミニウム 15.1 g をテトラヒドロフラン 1000 ml に懸濁させた溶液に、氷冷撹拌下、参考例 1 (1) で得られた 4-ベンズアミド-1-ベンジル-4-シアノピペリジン 57.7 g のテトラヒドロフラン溶液 500 ml を滴下した。一晩加熱還流した後、少量の水と 15% 水酸化ナトリウム水溶液を加え生成した不溶物を濾別し、濾液を硫酸マグネシウムで乾燥、留去して、淡黄色油状物の標題化合物 34.4 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.45-1.75(4H, m), 2.35-2.45(2H, m), 2.55-2.65(2H, m), 2.69(2H, s), 3.50(2H, s), 3.60(2H, s), 7.23-7.34(10H, m)

(2) 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ピペリジン

参考例 19 (1) で得られた 4-アミノメチル-1-ベンジル-4-ベンジルアミノピペリジン 7.0 g、トリエチルアミン 3.66 g をジクロロメタン 200 ml に溶解し、ジ-*t*-ブチルジカーボネート 7.42 g を加える。室温で 15 時間撹拌後、水を加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色油状物として標題化合物 4.63 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.43(9H, s), 1.56-1.58(4H, m), 2.30-2.50(4H, m), 3.10-3.20(2H, m), 3.46(2H, s), 3.57(2H, s), 5.00-5.10(1H, t), 7.10-7.30(10H, m)

参考例 20

(1) 3,3-ジエトキシカルボニル-1-((*R*)- α -メチルベンジル)-5-ピロリドン

トルエン (300 ml) に溶解した (R) - (+) - α - メチルベンジルアミン (363.5 g) に、氷冷攪拌下 37% ホルムアルデヒド (267.9 g) を徐々に滴下した。この混合物を 35 ~ 40 °C で 2 時間攪拌し、同温で 25% 水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) を加え、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物を分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、442.0 g の油状物を得た。

上記油状物 (353.3 g) とトリエチル 1, 1, 2 - エタントリカルボキシレート (195.7 g) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (12.3 ml) を加え、100 °C で 20 時間攪拌した。冷後、反応混合物をトルエン 3 l で希釈し、次いで 10% 塩酸、水、飽和重曹水および飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 254.0 g を油状物として得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.16(3H, t, J=7.1Hz), 1.26(3H, t, J=7.1Hz), 1.54(3H, d, J=7.1Hz), 2.96(1H, d, J=17.3Hz), 3.08(1H, d, J=17.3Hz), 3.36(1H, d, J=10.5Hz), 3.82(1H, d, J=10.5Hz), 4.06-4.15(2H, m), 4.23(2H, q, J=7.1Hz), 5.48(1H, q, J=7.1), 7.25-7.36(5H, m)

(2) (R) - 3 - カルボキシ - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ((R) - α - メチルベンジル) - 5 - ピロリドン

0.05 M リン酸緩衝液 (pH=8.0、18.6 l) に、アセトン (1.02 l) に溶解した 3, 3 - ジエトキシカルボニル - 1 - ((R) - α - メチルベンジル) - 5 - ピロリドン (138 g) およびブタ肝臓エステラーゼ (シグマ社; 製 19.5 ml) を加え、この混合物を室温で 15 時間攪拌した。アセトンを減圧留去後、残留水層を酢酸エチルで洗浄し、水層に濃塩酸を加え pH 2 とした後、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた粗生成物を熱酢酸エチル (2 l) から再結晶し、標記化合物 82.872 g を針状晶として得た。

$[\alpha]_D^{25} = +62.6^\circ$ (c=0.86、クロロホルム)

NMR(CDCl₃) δ : 1.26(3H, t, J=6.0Hz), 1.54(3H, d, J=9.0Hz), 3.03(1H, d, J=18.0Hz), 3.13(1H, d, J=18.0Hz), 3.41(1H, d, J=12.0Hz),

3.85(1H, d, J=12.0Hz), 4.24(2H, q, J=6.0Hz), 5.46(1H, q, J=7.0Hz),
5.84(1H, br.s), 7.23-7.34(5H, m)

(3) (S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-エトキシカルボニル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-ピロリドン

トルエン(1.3ℓ)に懸濁させた(R)-3-カルボキシ-3-エトキシカルボニル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-ピロリドン(792.3g)中にトリエチルアミン(362ml)を加え、次いでジフェニルリン酸アジド(543.9ml)を氷冷下滴下した。滴下後、50℃で1時間攪拌し、次いで80℃で1時間攪拌した後、ベンジルアルコール(268.4ml)を加え、さらに110℃にて1.5時間攪拌した。冷後、反応混合物をトルエンにて抽出し、トルエン層を飽和食塩水で洗浄した。トルエンを硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物1328.84gを油状物として得た。本成績体は、精製せず次反応に使用した。

NMR(CDCl₃) δ : 1.25(3H, t, J=7.3Hz), 1.54(3H, d, J=7.1Hz),
2.75(1H, d, J=17.3Hz), 2.92(1H, d, J=17.3Hz), 2.25(1H, d, J=10.2Hz),
3.85(1H, d, J=10.2Hz), 4.21(2H, q, J=7.3Hz), 4.99(1H, d, J=12.3Hz),
5.03(1H, d, J=12.3Hz), 5.44(1H, br.s), 5.51(1H, q, J=7.1Hz),
7.22-7.37(10H, m)

(4) (S)-3-アミノ-3-エトキシカルボニル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-ピロリドン

エタノール(3ℓ)に懸濁した10%パラジウム炭素触媒(108g、10w/w%)中に、エタノール(2.24ℓ)に溶解した(S)-3-ベンジルオキシカルボニルアミノ-3-エトキシカルボニル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-ピロリドン(1328.84g)を加え、水素気流中、室温で5時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液を濃縮後、標記化合物890.6gを淡黄赤色油状物として得た。本成績体は、精製せず次反応に使用した。

NMR(CDCl₃) δ : 1.28(3H, t, J=7.1Hz), 1.52(3H, d, J=7.1Hz),
1.66(2H, br.s), 2.39(1H, d, J=16.7Hz), 2.83(1H, d, J=10.1Hz),

3.00(1H, d, J=16.7Hz), 3.67(1H, d, J=10.1Hz), 4.20(2H, q, J=7.1Hz),
5.52(1H, q, J=7.1Hz), 7.24-7.3(5H, m)

(5) (S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ((R) - α - メチルベンジル) - 5 - ピロリドン

(S) - 3 - アミノ - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ((R) - α - メチルベンジル) - 5 - ピロリドン (890.6g)、アセトニトリル (1.3ℓ) 及び炭酸カリウム (1076g) の混合物に、臭化ベンジル (370ml) を加え、1時間還流した。冷後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮後、標記化合物 1067.78g を油状物として得た。本成績体は、精製せず次反応に使用した。

NMR(CDCl₃) δ : 1.31(3H, t, J=7.1Hz), 1.55(3H, d, J=7.2Hz),
2.56(1H, d, J=16.7Hz), 2.96(1H, d, J=16.7Hz), 3.05(1H, d, J=10.3Hz),
3.45(1H, d, J=12.2Hz), 3.52(1H, d, J=12.2Hz), 3.71(1H, d, J=10.3Hz),
4.25(2H, q, J=7.1Hz), 5.54(1H, q, J=7.2Hz), 7.17-7.38(10H, m)

(6) (S) - 3 - (N - ベンゾイル - N - ベンジル) アミノ - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ((R) - α - メチルベンジル) - 5 - ピロリドン

(S) - 3 - ベンジルアミノ - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ((R) - α - メチルベンジル) - 5 - ピロリドン (1067.8g)、ピリジン (1.3ℓ) 及び 4 - ジメチルアミノピリジン (63.7g) の混合物に、氷冷下塩化ベンゾイル (302ml) を滴下し、80℃で2時間攪拌した。冷後、ピリジンを減圧留去し、残留物に氷水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層は1N塩酸、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 1242.2g をアモルファスとして得た。本成績体は精製せず次反応に使用した。

NMR(CDCl₃) δ : 1.34(3H, t, J=9.0Hz), 1.60(3H, d, J=9.0Hz),
2.74(1H, d, J=18.0Hz), 3.97(1H, d, J=18.0Hz), 3.24(1H, d, J=12.0Hz),
4.31(2H, q, J=9.0Hz), 4.45(1H, d, J=18.0Hz), 4.46(1H, d, J=18.0Hz),
4.64(1H, d, J=18.0Hz), 5.53(1H, q, J=9.0Hz), 7.13-7.39(15H, m)

(7) (S) - 3 - (N, N - ジベンジル) アミノ - 3 - ハイドロキシメチル -

1 - ((R) - α - メチルベンジル) ピロリジン

アルゴン気流下、脱水テトラヒドロフラン (2.4 ℓ) に懸濁した水素化アルミニウムリチウム (192.0 g) 中に、 $-10 \sim -15^\circ\text{C}$ にて脱水テトラヒドロフラン (3 ℓ) に溶解した (S) - 3 - (N - ベンゾイル - N - ベンジル) アミノ - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ((R) - α - メチルベンジル) - 5 - ピロリドン を滴下した。1 時間還流後、反応物を -10°C に冷却し、ジエチルエーテル (3 ℓ) を加えた後、水 (192 ml)、15% 水酸化ナトリウム水溶液 (192 ml)、水 (576 ml) を順次加え、室温で 0.5 時間攪拌した。不溶物を濾別し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧下濃縮し、標記化合物 1065.0 g を淡黄色油状物として得た。本成績体は精製せず次反応に使用した。

NMR(CDCl₃) δ : 1.30(3H, d, J=6.0Hz), 1.91-2.12(2H, m), 2.43-2.51(2H, m), 2.51(1H, s), 2.85-2.92(1H, m), 3.15(1H, q, J=6.0Hz), 3.61(1H, d, J=12.0Hz), 3.65(1H, d, J=15.0Hz), 3.81(1H, d, J=15.0Hz), 3.84(1H, d, J=12.0Hz), 7.10-7.32(15H, m)

(8) (S) - 3 - (N, N - ジベンジル) アミノ - 3 - フルオロメチル - 1 - ((R) - α - メチルベンジル) ピロリジン

アルゴン気流中、ジクロロメタン (7.42 ℓ) に溶解したジエチルアミノサルファートリフロリド (358.8 ml) 中に、 -20°C にてジクロロメタン (0.74 ℓ) に溶解した (S) - 3 - (N, N - ジベンジル) アミノ - 3 - ハイドロキシメチル - 1 - ((R) - α - メチルベンジル) ピロリジン (1065.0 g) を滴下した。滴下後 $-10^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ で 2.5 時間攪拌した後、 0°C で 15% 水酸化ナトリウム水溶液 (1.335 ℓ) を加え室温で 30 分攪拌した。反応液飽和食塩水で洗浄し、塩化カルシウムで乾燥後、減圧濃縮し、標記化合物 112.1 g を油状物として得た。本成績体は精製せず次反応に使用した。

NMR(CDCl₃) δ : 1.29(3H, d, J=6.0Hz), 1.76-2.13(2H, m), 2.16-2.23(1H, m), 2.51-2.79(5H, m), 3.16(1H, q, J=6.0Hz), 3.61(1H, d, J=12.0Hz), 3.67(1H, d, J=12.0Hz), 7.19-7.33(15H, m)

(9) (S) - 3 - アミノ - 3 - フルオロメチルピロリジン

エタノール (7 l) に懸濁した 7.5% パラジウム炭素 (264 g、30 w/w%) 中に、エタノール (4 l) に溶解した (S)-3-(N, N-ジベンジル) アミノ-3-フルオロメチル-1-((R)- α -メチルベンジル) ピロリジン (880 g) 及びヒドラジン 1 水和物 (318 ml) を加え、室温で 0.5 時間攪拌、次いで 2 時間還流した。冷後、不溶物を濾別し、濾液を濃縮し、残留物をジクロロメタン (2 l) で希釈し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮し、濃縮残渣を減圧蒸留し、標記化合物 124 g を無色油状物として得た。

沸点 83~87°C (7.2-7.5 mmHg)

$[\alpha]_D = -2.7^\circ$ (c=1.13, エタノール)

NMR(CDCl₃) δ : 1.58(3H, br. s), 1.74-1.91(1H, m), 1.93-2.35(1H, m), 2.81(1H, dd, J=12.9Hz, 30.1Hz), 2.89-3.03(3H, m), 3.15-3.25(2H, m)

参考例 2 1

3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジンの光学分割

(1) 参考例 1 2 で得られた 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル) アミノ-3-フルオロメチルピロリジン 3.559 g と 10% パラジウム炭素 2.28 g 及び含水ヒドラジン 1.712 g を参考例 3 2 と同様に処理し、淡黄色油状物の脱ベンジル体粗生成物 1.162 g を得た。

(2) 3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジン (300 mg)、(+)-2, 3-ジベンゾイル酒石酸 (0.854 g) およびエタノールの混合物を、1 時間還流後、終夜室温放置した。析出した結晶を濾取し、エタノールより 4 回再結晶し、(S)-3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジンの (+)-2, 3-ジベンゾイル酒石酸塩 0.05 g を得た。本成績体の光学純度は、本成績体を常法に従い、トリエチルアミン存在下塩化ベンゾイルと処理し、ジベンゾイル誘導体とし、液体クロマトグラフィー (カラム: キラールバック AD、移動相: n-ヘキサン/イソプロパノール=7/3) により求め、91.8% ee であった。

参考例 2 2

3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジンの光学分割

3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン (12.9 g)、(+)-2,3-ジベンゾイル酒石酸 (41.1 g)、水 (110 ml) およびエタノール (790 ml) の混合物を、2時間還流後、終夜室温放置した。析出した結晶を濾取し、水-エタノールより3回再結晶し、(S)-3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジンの(+)-2,3-ジベンゾイル酒石酸塩 3.32 gを得た。本成績体の光学純度は、参考例21と同様の方法により求め、95.9% eeであった。

参考例 23

(S)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-ベンジル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジン及び、(R)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-ベンジル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジン

1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-ベンジル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジン (40 g) をキラルバックADを用いて分取し(溶媒はヘキサン/イソプロパノール=90/10を使用した)、前留成分として(R)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-ベンジル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジンを無色結晶物として13.0 g得た。

融点: 96.8~97.8℃

$[\alpha]_D = -82.4^\circ$ (c=0.216、クロロホルム)

また後留成分として(S)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-ベンジル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジンを無色結晶物として13.0 g得た。

融点: 94.1~95.6℃

$[\alpha]_D = +82.1^\circ$ (c=0.98、クロロホルム)

参考例 24

(S)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-メチル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジン、及び(R)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-メチル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジン

1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-メチル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジン (30 g) をキラルバックADを用いて分取し(溶媒はヘキ

サン／イソプロパノール＝90／10を使用した)、前留成分として(R)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-メチル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジンを淡黄色油状物として10.4 g得た。

$[\alpha]_D^{20} = -20.56^\circ$ (c=1.3、クロロホルム)

また後留成分として(S)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-メチル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジンを淡黄色油状物として13.8 g得た。

$[\alpha]_D^{20} = +21.34^\circ$ (c=2、クロロホルム)

参考例 2.5

7-(4-アミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・HCl

(1) 参考例1(3)で得られた1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン2.0 gをエタノール50 mlに溶解し、20%水酸化パラジウム炭素600 mgとギ酸アンモニウム2.0 gを加えて、2時間加熱還流した。不溶物を濾別後、反応液を濃縮して脱保護された粗製アミンを得た。

(2) この粗製アミンと公知の方法に従って得られた1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃キレート805 mgをアセトニトリル-ジメチルホルムアミド(1:1)混合溶媒20 mlに溶解し、室温で16時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣をクロロホルム-メタノール(1:1)混合溶媒100 mlに溶解し、トリエチルアミン2 mlを加えて5時間加熱還流した。溶媒を留去後、2N塩酸に溶解し、不溶物を濾別した後アンモニア水を加えて中和、濃縮することにより、淡黄色の固体として標題化合物300 mgを得た。

融点: 230°C

対応する遊離塩基の融点: 217~218°C

参考例 2.6

7-(3-アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-1-シク

ロブプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 2 (3) で得られた 1-ベンジル-3-ベンジルアミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン 2.0 g を酢酸 20 ml に溶解し、20% 水酸化パラジウム炭素 500 mg を加え、水素雰囲気下、60℃で一晩攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を留去して粗製のアミン残渣を得た。得られた粗製アミン残渣を、ジメチルホルムアミド 20 ml を加えて溶解し、1-シクロプロビル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃ キレート 771 mg を加えて、室温で一晩攪拌した。ジメチルホルムアミドを留去後、残渣にメタノール 50 ml、トリエチルアミン 5 ml を加え、4 時間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣をオクタデシルシランを用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色の固体として標題化合物 550 mg を得た。

融点: 226~230℃

参考例 27

7-(3-アミノ-3-ヒドロキシメチルアゼチジン-1-イル)-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 3 (4) で得られた 3-アミノ-3-ヒドロキシメチル-1-ジフェニルメチルアゼチジン 1.5 g を酢酸 60 ml に溶解し、パラジウム黒 0.45 g を加え、水素雰囲気下 60℃で 2 時間攪拌した。触媒を濾別後、酢酸を留去して得られる残渣を水-クロロホルムで分液し、粗製のアミン 1.1 g を得た。この粗製のアミン 555 mg と 1-シクロプロビル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃ キレート 621 mg をアセトニトリル-ジメチルホルムアミド (1:1) 混合溶媒 20 ml に溶解し、室温で 12 時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をエタノール 30 ml に溶解し、トリエチルアミン 5 ml を加えて一晩加熱還流した。不溶物を濾別後溶媒を留去し、酢酸エチルを加えて結晶を析出させた。メタノールで結晶を洗浄し、標題化合物 470 mg を得た。

融点：235℃

参考例 28

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(4-ヒドロキシメチル-4-メチルアミノピペリジン-1-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 4 (3) で得られた 1-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-4-(N-ベンジル-N-メチル)アミノピペリジン 2.6 g を参考例 25 と同様に反応、処理することにより結晶として標題化合物 50 mg を得た。

融点：240℃

参考例 29

7-(4-アミノ-4-メトキシメチルピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 5 (6) で得られた 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-メトキシメチルピペリジン 1.3 g を参考例 26 と同様に反応、処理することにより淡黄色の固体として標題化合物 240 mg を得た。

融点：181～189℃

参考例 30

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-7-(4-メトキシメチル-4-メチルアミノピペリジン-1-イル)-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 6 (2) で得られた 1-ベンジル-4-メトキシメチル-4-(N-メチル-N-ベンジル)アミノピペリジン 1.3 g を参考例 26 と同様に反応、処理することにより、淡黄色の固体として標題化合物 85 mg を得た。

融点：189～192℃

参考例 31

7-[4-アミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オ

キソ-3-キノリンカルボン酸

参考例7(3)で得られた1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン1.23gを参考例25と同様に反応、処理することにより、結晶として標題化合物124mgを得た。

融点: 218°C

参考例32

7-(4-アミノ-4-フルオロメチルピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例8(5)で得られた1-ベンジル-4-ジベンジルアミノ-4-フルオロメチルピペリジン2.0gをエタノール40mlに溶解し、含水ヒドラジン1.28gと10%パラジウム炭素1.49gを加えて、3時間加熱還流した。触媒を濾別し、溶媒を留去した後クロロホルムに再溶解し硫酸マグネシウムで乾燥した後、更に溶媒を留去して、粗製のアミン472mgを得た。得られた粗製のアミン472mgを参考例25の(2)と同様に反応、処理することにより、淡黄色の固体として標題化合物400mgを得た。

融点: 191°C

参考例33

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-フルオロメチル-4-メチルアミノピペリジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例9で得られた1-ベンジル-4-フルオロメチル-4-(N-メチル-N-ベンジル)アミノピペリジン360mgを、参考例25と同様に反応、処理することにより、淡黄色の固体として標題化合物90mgを得た。

融点: 147~150°C

参考例34

1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチルアミノ-3-フルオロメチルピペリジン-1-イル)-8-メトキシ-4-オキソ

- 3-キノリンカルボン酸

(1) 参考例 13 (5) で得られた 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-フルオロメチルピペリジン 7.2 g をイソプロピルアルコール 140 ml に溶解し、室温で 10%パラジウム炭素触媒 3 g、ヒドラジン-水和物 4 ml を加え、30 分間加熱還流した。冷却後セライト濾過し、イソプロピルアルコールを留去して、油状物として 3-フルオロメチル-3-メチルアミノピペリジン 3 g を得た。

(2) 得られた油状物 3 g、1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₂キレート 3.5 g、トリエチルアミン 1 g 及びアセトニトリル 35 ml を室温で 8 時間攪拌し、減圧濃縮により溶媒を除き、メタノール 100 ml 及びトリエチルアミン 5 ml を加え 4 時間還流した。反応液を濃縮しエタノールより再結晶し、目的化合物 3.6 g を得た。

融点: 193~195°C

参考例 35

1-シクロプロピル-7-(4-シクロプロピルアミノ-4-フルオロメチルピペリジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(1) 参考例 14 (5) で得られた 1-ベンジル-4-(N-ベンジル-N-シクロプロピル)アミノ-4-フルオロメチルピペリジン 4.0 g をイソプロピルアルコール 40 ml に溶解し、室温で 10%パラジウム炭素触媒 4 g、ヒドラジン-水和物 3.8 g を加え 6 時間加熱還流した。冷却後セライト濾過し、イソプロピルアルコールを留去して、油状物として 4-シクロプロピルアミノ-4-フルオロメチルピペリジン 1.54 g を得た。

(2) 得られた油状物 1.54 g、1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₂キレート 2.56 g、トリエチルアミン 0.9 ml 及びアセトニトリル 35 ml を室温で 8 時間攪拌し、減圧濃縮により溶媒を除き、メタノール 20 ml、水 20

m l 及びトリエチルアミン 1 m l を加え 5 時間還流した。反応液を濃縮し、エタノールを加え結晶を濾取し、エタノールで再結晶し目的化合物を得た。

融点：177～179℃

参考例 36

7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 17 (5) で得られる 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-フルオロメチルピペリジンを参考例 25 (1) と同様の反応、処理を行い得られた 3-アミノ-3-フルオロメチルピペリジン 0.38 g、1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃ キレート 0.39 g 及びジメチルスルホキシド 10 m l を室温で 8 時間攪拌し減圧濃縮により溶媒を除き、メタノール 30 m l、クロロホルム 30 m l 及びトリエチルアミン 5 m l を加え 4 時間還流する。反応液を濃縮しエタノールを加え、結晶を濾取しシリカゲルクロマトグラフィーで精製し目的化合物を得る。

参考例 37

1-シクロプロピル-7-(3-ジメチルアミノ-3-フルオロメチルピペリジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 34 で得られた 1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-7-(3-メチルアミノ-3-フルオロメチルピペリジン-1-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 1 g、37%ホルマリン 0.58 g 及びギ酸 10 m l を 100℃で 4 時間攪拌する。冷却後過剰のギ酸及びホルマリンを減圧留去し、残渣を水に溶解し、1N水酸化ナトリウムで pH 約 7 とし、析出した結晶を濾取し、エタノールより再結晶して目的化合物を得る。

融点：152～154℃

参考例 38

7-〔3-アミノ-3-(2-フルオロエチル)ピロリジン-1-イル〕-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 18 (6) で得られる 3-アミノ-3-(2-フルオロエチル)ピロリジン 0.38 g、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃ キレート 0.39 g 及びジメチルスルホキシド 10 ml を加え、室温で 8 時間攪拌後減圧濃縮により溶媒を除き、メタノール 30 ml、クロロホルム 30 ml 及びトリエチルアミン 5 ml を加え 4 時間還流する。反応液を濃縮し、エタノールを加え結晶を濾取し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し目的化合物を得る。

参考例 39

7-(3-アミノ-3-クロロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 15 で得られた 1-ジベンジル-3-ジベンジルアミノ-3-クロロメチルピロリジン 4.0 g をエタノール 400 ml に溶解し、60%過塩素酸 20 ml、20%パラジウム炭素触媒 2.0 g を加え、水素雰囲気下 2 時間攪拌した。セライト濾過し、エタノールを留去し、残渣を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルムを加え分液し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、褐色油状物として 3-アミノ-3-クロロメチルピロリジン 982 mg を得た。

得られた 3-アミノ-3-クロロメチルピロリジン 982 mg、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃ キレート 1.25 g、トリエチルアミン 0.91 ml をアセトニトリル 12.5 ml に溶解し、室温で一晩攪拌した。エタノール 12.5 ml を加え、析出した結晶を濾取し、減圧乾燥し黄色粉末状の 7-(3-アミノ-3-クロロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカル

ボン酸・BF₃キレート1.3gを得た。

得られた7-(3-アミノ-3-クロロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃キレート1.1g、トリエチルアミン1.3mlをクロロホルム99ml及びメタノール11mlの混合溶媒に溶解し、12時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残留固形物をエタノールで洗浄し、メタノール、飽和アンモニア水により再結晶し、淡黄色アモルファスの標題化合物454mgを得た。

融点: 177°C (分解)

参考例40

7-[3-クロロメチル-3-(N-メチル)アミノピロリジン-1-イル]-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例16で得られた1-ベンジル-3-クロロメチル-3-(N-メチル)ベンジルアミノピロリジン1.5gをエタノール150mlに溶解し、60%過塩素酸1.5ml、20%パラジウム炭素触媒750mgを加え、水素雰囲気下2時間攪拌した。セライト濾過し、エタノールを留去し、残渣を1規定水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルムを加え分液し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を留去し、褐色油状物として3-クロロメチル-3-メチルアミノピロリジン657mgを得た。

得られた3-クロロメチル-3-メチルアミノピロリジン657mg、1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃キレート750mg、トリエチルアミン0.55mlをアセトニトリル7.5mlに溶解し、室温で一晩攪拌した。エタノール7.5mlを加え、析出した結晶を濾取し、減圧乾燥し黄色粉末状の7-(3-クロロメチル-3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃キレート511mgを得た。

得られた 7-(3-クロロメチル-3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃ キレート 511mg、トリエチルアミン 0.6ml をクロロホルム 46ml 及びメタノール 5.1ml の混合溶媒に溶解し、12時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残留固形物をエタノールで洗浄し、メタノール、飽和アンモニア水により再結晶し、淡黄色アモルファスの標題化合物 75mg を得た。

融点: 157.2°C

参考例 41

(S)-7-(3-アミノ-3-フルオロメチル-1-ピロリジン-1-イル)-1-エチル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

1-エチル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸ジフルオロボラン錯体 (3.63g) のアセトニトリル 25ml 懸濁液に、トリエチルアミン (1.91ml) 及び (S)-3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン (1.5g) を加え、室温終夜攪拌した。反応液を濃縮後、残留物にメタノール (30ml)、水 (30ml) 及びトリエチルアミン (11.7ml) を加え 9 時間還流した。反応液を濃縮後、2N 塩酸 60ml を加え不溶物を濾別し、水層を酢酸エチルで 3 回洗浄した。水層に 6N 水酸化ナトリウム水溶液 30ml を加えアルカリ性とし 3 回ジクロロメタンで洗浄した。さらに水層を酢酸で中和し析出した沈殿を濾取し、水洗後乾燥した。これをエタノール-アンモニア水で再結晶した後、さらにエタノール-水で再結晶し標記化合物 1.5g を得た。

融点: 122.2~123.8°C

$[\alpha]_D^{25} = +173.8^\circ$ (c=0.13, 0.1N 塩酸)

実施例 1

7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-

キノリンカルボン酸

参考例 11 で得られた 3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン 2.634 g と 1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃キレート 5.87 g 及び トリエチルアミン 3.58 ml をアセトニトリル 117 ml に溶解し、室温にて 20 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、黄色粉末の 7-(3-アミノ-3-フルオロメチル-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 BF₃キレート 5.75 g を得た。この黄色粉末 5.75 g をメタノール 57.5 ml 及び水 3.6 ml の混合溶媒に懸濁し、トリエチルアミン 4.6 ml を加え、一晚加熱還流した。析出した結晶を濾取し、アンモニア水とエタノールより再結晶し、標題化合物を淡黄色粉末として 3.45 g を得た。

融点: 210~211°C

元素分析: C₁₉H₂₁F₂N₃O₄

理論値: C; 58.01、H; 5.38、N; 10.68

実測値: C; 57.74、H; 5.12、N; 10.48

実施例 2-1

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・HCl・1/2H₂O

参考例 12 で得られた 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-フルオロメチルピロリジン 3.559 g と 10% バラジウム炭素 2.28 g 及び含水ヒドラジン 1.712 g を参考例 32 と同様に処理し、淡黄色油状物の脱ベンジル体粗生成物 1.162 g を得た。次いで、本粗生成物 1.162 g と 1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₃キレート 2.487 g、トリエチルアミン 1 ml 及びアセトニトリル 36 ml を混合し、室温にて 22 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し減圧乾燥し、黄色粉末状の 1-シクロプロピル-7-

(3-フルオロメチル-3-メチルアミノ-1-ピロリジニル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 BF_3 キレート 3.068 g を得た。この黄色粉末 3.068 g をメタノール 30 ml 及び水 10 ml の混合溶媒に懸濁し、トリエチルアミン 41 ml を加え、9 時間還流した。減圧下溶媒を留去し、残留固形物をエタノールにて洗浄後濾別し、減圧下で乾燥することにより淡黄色固形物 2.701 g を得た。この固形物をイソプロピルアルコール 42 ml に懸濁し、水 5 ml で希釈した濃塩酸 0.75 ml を加え、0.5 時間攪拌した。冷却不溶物を濾別し、濾液を濃縮し、得られた黄色固物はメタノール-エーテルの混合溶媒より再結晶し、淡黄色粉末状として標題化合物 2.855 g を得た。

融点: 218.0 ~ 220.0 °C

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

理論値: C; 53.09, H; 5.56, N; 9.28

実測値: C; 53.39, H; 5.21, N; 9.05

実施例 2-2

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例 2-1 で得られた 1-シクロプロピル-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 $\cdot \text{HCl} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$ 2.684 g を水 23 ml に溶解し、水 7 ml に溶解した水酸化ナトリウム 0.559 g を加え、0.5 時間攪拌した。不溶物を濾別し、濾液に室温攪拌下酢酸 0.450 g を加え、更に 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾別し結晶はエタノール、エーテルにて順次洗浄後、減圧下 80 °C にて 14 時間乾燥し、標題化合物を無色粉末として 2.372 g 得た。

融点: 196.2 ~ 194.8 °C

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$

理論値：C；58.96、H；5.69、N；10.31

実測値：C；58.95、H；5.60、N；10.30

実施例 3

(1) (S)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-メチル)アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン

参考例 24 で得られた (S)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-メチル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジン (12.91 g) を参考例 20 (7) と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物 9.98 g を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +49.65^\circ$ (c=2、クロロホルム)

(2) (S)-1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-フルオロメチルピロリジン

(S)-1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン (9.11 g) を参考例 20 (8) と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物 7.95 g を得た。

$[\alpha]_D^{25} = +38.7^\circ$ (c=0.1、クロロホルム)

(3) (S)-3-フルオロメチル-3-メチルアミノ-ピロリジン

(S)-1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-フルオロメチルピロリジン (6.43 g) を参考例 20 (9) と同様に反応、処理し、無色油状物の標記化合物 (2.10 g) を得た。

沸点：80~120°C (10 mmHg)

$[\alpha]_D^{25} = +7.20^\circ$ (c=0.24、クロロホルム)

(4) (S)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-3-キノリンカルボン酸

窒素気流中、アセトニトリルに溶解した (S)-(+)-3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジン (2.07 g) 及びトリエチルアミン (1.59 g) に、1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-3-キノリンカルボン酸ジフルオロボラン錯体 (4.14 g) を加え、

室温で19時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残留物にメタノール(100ml)、ジクロロメタン(100ml)及びトリエチルアミン(9.76g)を加え、30時間還流攪拌した。溶媒を留去し、残渣にエタノールを加えて結晶化させ、得られた粗結晶をエタノール-アンモニアより再結晶し標記化合物を697mg得た。

融点: 164.1~168.1°C

$[\alpha]_D^{25} = +237.7^\circ$ ($c=0.05$ 、1N塩酸)

実施例4

(1) (R)-1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン

参考例24で得られた(R)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-メチル)アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジン(9.33g)を、参考例20(7)と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物8.0gを得た。

$[\alpha]_D^{25} = -34.0^\circ$ ($c=0.95$ 、エタノール)

(2) (R)-1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-フルオロメチルピロリジン

(R)-1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン(7.80g)を、参考例20(8)と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物6.10gを得た。

$[\alpha]_D^{25} = -29.7^\circ$ ($c=0.10$ 、エタノール)

(3) (R)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-3-キノリンカルボン酸

(R)-1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチル)アミノ-3-フルオロメチルピロリジン5.79gを、参考例(9)と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の粗(R)-3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジンを3.038g得た。

上記粗淡黄色油状物(3.038g)及び1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-3-キノリンカルボン酸ジフルオロ

ボラン錯体 (4.88 g) を、実施例 17 と同様に反応、処理し、標記化合物を 4.782 g 得た。

$[\alpha]_D = -257.4^\circ$ ($c=0.115$, 0.1N塩酸)

実施例 5

(1) (R)-1-ベンジル-3-(N, N-ジベンジル) アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン

参考例 23 で得られた (R)-1-ベンジル-3-(N-ベンゾイル-N-ベンジル) アミノ-3-エトキシカルボニルピロリジン (13.2 g) を、参考例 20 (7) と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物 11.09 g を得た。

$[\alpha]_D = -27.3^\circ$ ($c=0.230$, クロロホルム)

(2) (R)-1-ベンジル-3-(N, N-ジベンジル) アミノ-3-フルオロメチルピロリジン

(R)-1-ベンジル-3-(N, N-ジベンジル) アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン (10.8 g) を、参考例 20 (8) と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物 9.60 g を得た。

$[\alpha]_D = -23.9^\circ$ ($c=0.245$, クロロホルム)

(3) (R)-3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン

(R)-1-ベンジル-3-(N, N-ジベンジル) アミノ-3-フルオロメチルピロリジン (8.0 g) を、参考例 20 (9) と同様に反応、処理し、無色油状物の標記化合物 (1.31 g) を得た。

沸点: 100~120°C (1.0 mmHg, クーゲロール)

(4) (R)-7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-3-キノリンカルボン酸

(R)-3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン (1.31 g) 及び 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-3-キノリンカルボン酸ジフルオロボラン錯体 (3.17 g) を、実施例 3 (4) と同様に反応、処理し、標記化合物 2.66 g を得た。

融点：176～177℃（分解）

$[\alpha]_D = -22.5^\circ$ ($c = 0.210$, 0.1N塩酸)

実施例 6

(1) (S)-1-ベンジル-3-(N, N-ジベンジル) アミノ-3-ヒドロキシメチルピロリジン

参考例 23 で得られた (S)-3-(N-ベンゾイル-N-ベンジル) アミノ-1-ベンジル-3-エトキシカルボニルピロリジン (13.0 g) を、参考例 20 (7) と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物 10.5 g を得た。

$[\alpha]_D = +29.2^\circ$ ($c = 0.190$, クロロホルム)

(2) (S)-3-(N, N-ジベンジル) アミノ-1-ベンジル-3-フルオロメチルピロリジン

(S)-3-(N, N-ジベンジル) アミノ-1-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピロリジン (10.5 g) を、参考例 20 (8) と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物 9.0 g を得た。

$[\alpha]_D = +22.4^\circ$ ($c = 0.33$, クロロホルム)

(3) (S)-3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン

(S)-3-(N, N-ジベンジル) アミノ-1-ベンジル-3-フルオロメチルピロリジン (8.6 g) を、参考例 20 (9) と同様に反応、処理し、淡黄色油状物の標記化合物 2.5 g を得た。

沸点：100～120℃ (10 mmHg, クーゲロール)

(4) (S)-7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-3-キノリンカルボン酸

(S)-3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン (2.5 g) 及び 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-3-キノリンカルボン酸ジフルوروبラン錯体 (6.0 g) を、実施例 3 (4) と同様に反応、処理し、標記化合物 3.00 g を得た。

融点：185～188℃（分解）

$[\alpha]_D = -211.1^\circ$ ($c = 0.017, 0.1N$ 塩酸)

比較例 1

(1) 7-(4-アミノ-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₂キレート

参考例 19 (2) で得られた 1-ベンジル-4-ベンジルアミノ-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ピペリジン 2.2 g を酢酸 50 ml に溶解し、20%水酸化パラジウム炭素 700 mg を加え、水素雰囲気下 60°C で加熱撹拌した。5 時間後触媒を濾別し、溶媒を濃縮して粗製のアミン 1.2 g を得た。この粗製のアミン 1.2 g と 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₂キレート 858 mg をアセトニトリル 50 ml に溶解し、室温で一晩撹拌した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、結晶として標題化合物 430 mg を得た。

(2) 7-(4-アミノ-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

比較例 1 (1) で得られた 7-(4-アミノ-4-(*t*-ブトキシカルボニルアミノメチル)ピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸・BF₂キレート 430 mg をメタノール 50 ml に溶解し、トリエチルアミン 0.5 ml を加えて 5 時間加熱還流した。溶媒を留去後、残渣に水-クロロホルムを加えて分液し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を留去し、残渣をアセトン-メタノールで結晶化し、無色の結晶として標題化合物 295 mg を得た。

(3) 7-(4-アミノ-4-アミノメチルピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

比較例 1 (2) で得られた 7-(4-アミノ-4-(*t*-ブトキシカルボニル

アミノメチル) ピペリジン-1-イル) -1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸 290 mg に氷冷下、トリフルオロ酢酸 1.5 ml を滴下し、室温に戻して5分後アンモニア水を加えて塩基性とした。溶媒を留去後、メタノールに溶解し活性炭カラムクロマトグラフィーで脱塩することにより、無色の結晶として標題化合物 76 mg を得た。

融点: 145°C

参考例 42

(1) 1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3, 3-ジカルボン酸モノエチルエステル

1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル 61.1 g をエタノール 60 ml に溶かし、85%水酸化カリウム 12.6 g とエタノール 60 ml の溶液を加え、一夜室温にて放置した。エタノールを減圧下に留去した後、水を加え、酢酸エチルにて洗浄した。水層を塩酸にて pH 1 とし、酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を水洗、乾燥後、濃縮し、白色結晶として標題化合物 49.5 g を得た。

(2) 1-ベンジル-3-(ベンジルカルバモイル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3, 3-ジカルボン酸モノエチルエステル 60.0 g、ベンジルアミン 23.2 g とテトラヒドロフラン 500 ml の混合物に1-ヒドロキシベンズトリアゾール 2.78 g とジシクロヘキシルカルボジイミド 42.5 g を加え、一夜室温にて攪拌した。不溶物を除き、濃縮後、酢酸エチル 400 ml を加え、炭酸カリウム水溶液、水、希塩酸、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮し、白色結晶として標題化合物 78 g を得た。融点 63~65°C

(3) 1-ベンジル-3-(ベンジルアミノメチル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン

水素化アルミニウムリチウム 2.96 g とテトラヒドロフラン 50 ml の混合

物に 1-ベンジル-3-(ベンジルカルバモイル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル 9.90 g とテトラヒドロフラン 20 ml の溶液を 20 分かけて滴下した。8 時間還流した後、水 3 ml、15%水酸化ナトリウム水溶液 3 ml、水 9 ml を氷冷下に加え、一夜放置した。不溶物を除き、濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物 6.03 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.6-1.9(m, 2H), 2.2-2.8(m, 6H), 3.56(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.74(s, 2H), 7.26(s, 10H)

(4) 3-アミノメチル-3-ヒドロキシメチルピロリジン

1-ベンジル-3-(ベンジルアミノメチル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン 2.0 g をエタノール 20 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 1 g を加え、常圧下に水素添加した。反応終了後、触媒を除き、濃縮し、油状物として標題化合物を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.3-1.8(m, 2H), 2.6(bs, 6H), 2.8-3.0(m, 4H), 3.62(dd, 2H)

参考例 4 3

(1) 1-ベンジル-3-(ジベンジルカルバモイル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル

60%水素化ナトリウム 2.5 g とジメチルホルムアミド 60 ml の混合物に参考例 4 2 (2) で得られる 1-ベンジル-3-(ベンジルカルバモイル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル 20 g とジメチルホルムアミド 20 ml の溶液を氷冷下に加えた。室温にて 1.5 時間攪拌後、ベンジルブロミド 9.7 g を氷冷下に加え、1 時間攪拌した。氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水洗、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、白色結晶として標題化合物 16.3 g を得た。融点 112~115°C

(2) 1-ベンジル-3-(ジベンジルアミノメチル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン

1-ベンジル-3-(ジベンジルカルバモイル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル 16.2 g を参考例 4 2 (3) と同様に反応、処理

することにより、白色結晶として標題化合物 11. 5 g を得た。融点 65 ~ 67 °C

(3) 1-ベンジル-3-(ジベンジルアミノメチル)-3-メシロキシメチルピロリジン

1-ベンジル-3-(ジベンジルアミノメチル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン 7. 88 g、トリエチルアミン 5. 5 ml とクロロホルム 80 ml の溶液に、氷冷下、メシルクロリド 2. 7 ml を加えた。氷冷下でさらに 30 分攪拌後、炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物 6. 97 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ: 1.5-1.9(m, 2H), 2.29(dd, 2H), 2.67(s, 2H), 2.80(s, 3H), 3.45(d, 2H), 3.60(s, 4H), 4.15(s, 2H), 7.23(s, 5H), 7.30(s, 10H)

(4) 1-ベンジル-3-(ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン

1 規定のテトラブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロフラン溶液 72 ml に、1-ベンジル-3-(ジベンジルアミノメチル)-3-メシロキシメチルピロリジン 6. 90 g とアセトニトリル 70 ml の溶液を加え、40 °C にて 16 時間攪拌した。濃縮後、水 200 ml に注ぎ、アンモニア水でアルカリ性とし、エーテルにて抽出した。エーテル層を水洗し、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物 4. 37 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ: 1.35-1.6(m, 2H), 2.05-2.6(m, 4H), 2.64(s, 2H), 3.42(s, 2H), 3.55(s, 4H), 4.34(dd, J=48, 3Hz, 2H), 7.22(s, 5H), 7.27(s, 10H)

(5) 3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン

1-ベンジル-3-(ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン 4. 55 g をエタノール 40 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 1 g、ヒドラジン-水和物 2. 15 g を加え、1 時間還流した。反応終了後、触媒を除き、濃縮し、油状物として標題化合物を得た。

NMR(CDCl₃) δ: 1.61(td, J=7, 2Hz, 2H), 2.68(s, 3H), 2.75-2.85(m 4H),

3.00(t, J=7Hz, 2H), 4.38(d, J=48Hz, 2H)

参考例 4 4

(1) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 4 2 (1) で得られる 1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3, 3-ジカルボン酸モノエチルエステル 2 9, 1 g と N-ベンジル-N-メチルアミン 1 2, 1 g を参考例 4 2 (2) と同様に反応、処理することにより油状物として標題化合物 3 1 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ: 1.16(t, J=7Hz, 3H), 2.69(s, 3H), 3.16(s, 2H),

3.59(d, J=10Hz, 1H), 4.0-4.8(m, 7H), 7.26(s, 5H), 7.29(s, 5H)

(2) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン

1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル 1 9, 3 g を参考例 4 2 (3) と同様に反応、処理することにより油状物として標題化合物 1 1, 6 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ: 1.4-1.9(m, 2H), 2.0-2.9(m, 9H), 3.50(s, 2H),

3.56(ABq, 2H), 3.58(s, 2H), 7.26(s, 10H)

(3) 3-ヒドロキシメチル-3-メチルアミノメチルピロリジン

1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン 6, 8 0 g を参考例 4 3 (5) と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物を得た。

NMR(CDCl₃) δ: 1.3-1.8(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.5-3.0(m, 6H),

3.25(bs, 3H), 3.59(s, 2H)

参考例 4 5

(1) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン

参考例 4 4 (2) で得られる 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-3-ヒドロキシメチルピロリジン 1 1, 0 g、トリエチルアミ

ン 7. 1 ml と塩化メチレン 44 ml の溶液に、メシルクロリド 3. 15 ml と塩化メチレン 11 ml の溶液を -20°C 以下で滴下した。反応終了後、エーテル 200 ml と水 100 ml の混合物中に注ぎ、エーテル層を水洗、乾燥後、濃縮した。残留物をアセトニトリル 50 ml に溶解し、1 規定のテトラブチルアンモニウムフロリド-テトラヒドロフラン溶液 100 ml に加え、 50°C にて 4 時間搅拌した。濃縮後、水 300 ml に注ぎ、アンモニア水でアルカリ性とし、エーテルにて抽出した。エーテル層を水洗し、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物 7. 90 g を得た。

NMR(CDCl_3) δ : 1.63(td, $J=7$, 2Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.3-2.7(m, 6H), 3.56(s, 2H), 3.58(s, 2H), 4.41(ddd, $J=48$, 11, 8Hz, 2H), 7.27(s, 10H)

(2) 3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピロリジン

1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン 7. 90 g を参考例 43 (5) と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物を得た。

NMR(CDCl_3) δ : 1.62(td, $J=7$, 2Hz, 2H), 2.35(s, 2H), 2.46(s, 3H), 2.64(s, 2H), 2.8-2.9(m, 2H), 2.97(t, $J=7$ Hz, 2H), 4.36(d, $J=48$ Hz)

参考例 46

(1) 1-ベンジル-3, 3-ビス(ヒドロキシメチル)ピロリジン

1-ベンジル-5-オキソピロリジン-3, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル 3. 19 g を参考例 42 (3) と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物 2. 57 g を得た。

NMR(CDCl_3) δ : 1.63(t, 2H), 2.48(s, 2H), 2.59(t, 2H), 3.57(s, 8H), 7.27(s, 5H)

(2) 3, 3-ビス(ヒドロキシメチル)ピロリジン

1-ベンジル-3, 3-ビス(ヒドロキシメチル)ピロリジン 2. 32 g を参考例 42 (4) と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物を得た。

NMR(D_2O) δ : 1.93(t, $J=8$ Hz, 2H), 3.21(s, 2H), 3.39(t, $J=8$ Hz),

3. 61(s, 4H)

参考例 4 7

(1) 1-ベンジル-6-オキソピペリジン-3, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル

1, 1, 3-プロパントリカルボン酸トリエチルエステル 89. 7 g、1, 3, 5-トリベンジルヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン 102. 6 g とトリフルオロ酢酸 6. 5 g の混合物を 100℃ で 26 時間攪拌した。トルエンを加え、10%塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水、水で順次洗浄後、乾燥し、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物 75 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.20(t, 6H), 2.12-2.68(m, 4H), 3.67(s, 2H), 3.90-4.30(m, 4H), 4.60(s, 2H), 7.28(s, 5H)

(2) 1-ベンジル-6-オキソピペリジン-3, 3-ジカルボン酸モノエチルエステル

1-ベンジル-6-オキソピペリジン-3, 3-ジカルボン酸ジエチルエステル 75 g を参考例 4 2 (1) と同様に反応、処理することにより、白色結晶として標題化合物 57 g を得た。融点 125~127℃

(3) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-6-オキソピペリジン-3, 3-ジカルボン酸モノエチルエステル 27. 4 g を参考例 4 4 (1) と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物 23. 8 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.10(t, 3H), 2.08-2.62(m, 4H), 2.72(s, 3H), 3.30-4.92(m, 8H), 6.92-7.42(m, 10H)

(4) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン

1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル 23. 8 g を参考例 4 2 (3) と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物 13. 8 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.00-1.76(m, 4H), 2.20(s, 3H), 2.21-2.88(m, 6H),

3.27-3.76(m, 6H), 7.00-7.40(m, 10H)

(5) 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-3-フルオロメチルピペリジン

1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-3-ヒドロキシメチルピペリジン 10 g を参考例 45 (1) と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物 5.2 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.08-1.74(m, 4H), 2.20(s, 3H), 2.21-2.42(m, 4H), 2.52(s, 2H),

3.40(d, 2H), 3.56(s, 2H), 4.50(dd, 2H), 7.24(s, 10H)

(6) 3-メチルアミノメチル-3-フルオロメチルピペリジン

1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-3-フルオロメチルピペリジン 0.9 g を参考例 43 (5) と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物を得た。これをそのまま次工程で使用した。

参考例 48

(1) 1-ベンジル-3-(N-ベンジルカルバモイル)-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 47 (2) で得られた 1-ベンジル-6-オキソピペリジン-3, 3-ジカルボン酸モノエチルエステル 29 g を参考例 42 (2) と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物 31 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.12(t, 3H), 2.08-2.64(m, 4H), 3.75(s, 2H), 4.08(q, 2H),

4.35(d, 2H), 4.59(s, 2H), 6.39(s, 1H), 6.92-7.44(m, 10H)

(2) 1-ベンジル-3-(N, N-ジベンジルカルバモイル)-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル

1-ベンジル-3-(N-ベンジルカルバモイル)-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル 15 g を参考例 43 (1) と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物 13.7 g を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.04(t, 3H), 2.04-2.68(m, 4H), 3.32-3.99(m, 4H), 4.14-5.10(m, 6H),

6.80-7.48(m, 15H)

(3) 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノメチル-3-ヒドロキシメチルピペリジン

1-ベンジル-3-(N, N-ジベンジルカルバモイル)-6-オキソピペリジン-3-カルボン酸エチルエステル 13.6 gを参考例 42 (3)と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物 8.5 gを得た。

NMR(CDCl₃) δ : 1.00-1.72(m, 4H), 2.06-2.80(m, 6H), 3.10-3.77(m, 8H), 7.00-7.36(m, 15H)

(4) 1-ベンジル-3-ジベンジルアミノメチル-3-フルオロメチルピペリジン

1-ベンジル-3-ジベンジルアミノメチル-3-ヒドロキシメチルピペリジン 8.4 gを参考例 45 (1)と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物 3.9 gを得た。

NMR(CDCl₃) δ : 0.96-1.68(m, 4H), 1.70-2.46(m, 4H), 2.58(d, 2H), 3.24(d, 2H), 3.58(s, 4H), 3.90-4.80(m, 2H), 7.00-7.38(m, 15H)

(5) 3-アミノメチル-3-フルオロメチルピペリジン

1-ベンジル-3-ジベンジルアミノメチル-3-フルオロメチルピペリジン 2.9 gを参考例 43 (5)と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物 1.3 gを得た。これをそのまま次工程で使用した。

参考例 49

(1) 1-ベンジル-4-シアノピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル
トリフェニルホスフィン 108 gとテトラヒドロフラン 1.2 lの溶液に、ジエチルアゾジカルボキシレート 72.1 gとテトラヒドロフラン 120 mlの溶液を-30℃にて40分かけ滴下し、更に1.5時間攪拌した。この溶液にN-ベンジルジエタノールアミン 27 g、シアノ酢酸エチルエステル 15.6 gとテトラヒドロフラン 120 mlの溶液を-30℃にて30分かけ滴下し、更に1時間攪拌した後、-25℃にて一夜放置した。氷冷下にて9時間攪拌した後、更に氷冷下3日間放置した。溶媒を留去した後、トルエン 1 l、水 0.5 lを加え、塩酸 23 mlで酸性とし、水層を分離した。水層を炭酸カリウム 27 gでアルカ

リ性としクロロホルムにて抽出、乾燥後、溶媒を留去、シリカゲルカラムクロマトにより精製して、微黄色結晶として標題化合物 18 g を得た。融点 53~55 °C

(2) 1-ベンジル-4-シアノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン

1-ベンジル-4-シアノピペリジン-4-カルボン酸エチルエステル 2.72 g をメタノール 20 ml に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 0.567 g を氷冷下に加え、更に 2.5 時間攪拌した。溶媒を留去した後、水を加え、クロロホルムで抽出し、乾燥後、溶媒を留去、白色結晶として標題化合物 2.22 g 得た。融点 108~110 °C

(3) 4-アミノメチル-1-ベンジル-4-ヒドロキシメチルピペリジン

水素化アルミニウムリチウム 2.06 g をテトラヒドロフラン 50 ml に懸濁し、氷冷下、1-ベンジル-4-シアノ-4-ヒドロキシメチルピペリジン 5 g のテトラヒドロフラン 50 ml 溶液を滴下し、氷冷下 3 時間攪拌した。氷冷下、水 2.1 ml、15% 水酸化ナトリウム水溶液 2.1 ml、水 6.3 ml を順次滴下し、終夜放置した。不溶物を除き、溶媒を留去した後、クロロホルムで抽出し、乾燥後、溶媒を留去し、白色結晶として標題化合物を定量的に得た。融点 75~77 °C

(4) 4-アミノメチル-4-ヒドロキシメチルピペリジン

4-アミノメチル-1-ベンジル-4-ヒドロキシメチルピペリジン 1.0 g を参考例 42 (4) と同様に反応、処理することにより、油状物として標題化合物を定量的に得た。

NMR(CDCl₃, +D₂O) δ: 1.3-1.5(m, 4H), 2.7-2.9(m, 4H), 2.8(s, 2H), 3.6(s, 2H)

参考例 50

(1) 4-ベンゾイルアミノメチル-1-ベンジル-4-ヒドロキシメチルピペリジン

4-アミノメチル-1-ベンジル-4-ヒドロキシメチルピペリジン 2.66 g、炭酸カリウム 1.88 g をテトラヒドロフラン 25 ml、水 25 ml に溶解し、氷冷下、塩化ベンゾイル 1.91 g のテトラヒドロフラン 20 ml の溶液を

滴下し、更に1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、溶媒を留去し、白色結晶として標題化合物を定量的に得た。融点158~160℃

(2) 4-(N-ベンゾイル-N-ベンジルアミノメチル)-1-ベンジル-4-ヒドロキシメチルピペリジン

60%水素化ナトリウム0.46gをN,N-ジメチルホルムアミド40mlに懸濁し、室温で4-ベンゾイルアミノメチル-1-ベンジル-4-ヒドロキシメチルピペリジン4.29gのN,N-ジメチルホルムアミド40ml溶液を滴下し、2時間攪拌した。氷冷下、臭化ベンジル1.36mlを加え、室温で終夜攪拌した後、氷水に注ぎ、酢酸エチルにて抽出し、水洗、乾燥後、溶媒を留去し、黄色油状物として標題化合物を定量的に得た。

NMR(CDC1₃) δ: 1.5-1.7(m, 4H), 2.3-2.5(m, 4H), 3.5-3.6(m, 7H), 4.5(s, 2H), 7.1-7.5(m, 15H)

(3) 1-ベンジル-4-ジベンジルアミノメチル-4-ヒドロキシメチルピペリジン

水素化アルミニウムリチウム1.19gをテトラヒドロフラン30mlに懸濁し、室温で4-(N-ベンゾイル-N-ベンジルアミノメチル)-1-ベンジル-4-ヒドロキシメチルピペリジン6.7gのテトラヒドロフラン30ml溶液を滴下した。室温で30分攪拌後、7時間還流し、氷冷下、水1.2ml、15%水酸化ナトリウム水溶液1.2ml、水3.6mlを氷冷下に加え、一夜放置した。不溶物を除き、濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、油状物として標題化合物2.3gを得た。

NMR(CDC1₃) δ: 1.4-1.6(m, 4H), 2.2-2.4(m, 4H), 2.6(s, 2H), 3.35(s, 2H), 3.45(s, 2H), 3.75(s, 2H), 7.3(s, 15H)

参考例51

(1) 1-ベンジル-3-(N,N-ジベンジルカルバモイル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸

参考例43(1)で得られた1-ベンジル-3-(N,N-ジベンジルカルバ

モイル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸モノエチルエステル 132 g をメタノール 900 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 44.9 g と水 450 ml の溶液を加え、40℃にて4時間撹拌した。メタノールを減圧下に留去し、トルエンにて洗浄後、塩酸を加え酸性とした。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後、濃縮して、標題化合物を定量的に得た。融点 123 ~ 125℃

(2) 1 - ベンジル - 3 - ジベンジルアミノメチル - 3 - ヒドロキシメチルピロリジン

1 - ベンジル - 3 - (N, N - ジベンジルカルバモイル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 124 g をテトラヒドロフラン 1.1 l に溶解し、水素化ホウ素ナトリウム 79.7 g を氷冷下、15分かけて加えた。さらに、硫酸 56 ml とテトラヒドロフラン 560 ml の溶液を氷冷下、1時間かけて加えた。3時間還流後、3規定塩酸 500 ml を氷冷下に加え、さらに2.5時間還流した。濃縮後、水 1 l を加え、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄した。乾燥後、濃縮し、シリカゲルカラムにて精製し、白色結晶として標題化合物を 90 g 得た。融点 65 ~ 67℃

参考例 52

1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3, 3 - ジカルボン酸ジエチルエステル

L - (-) - α - メチルベンジルアミン 121 g をトルエン 121 ml に溶かし、室温で 37%ホルムアルデヒド 89.3 g を滴下し、40℃で1時間撹拌した。次いで、水酸化ナトリウム 1 g および水 3 ml を加え、1時間撹拌した。反応液を水洗し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に濃縮した。得られた油状物に 1, 1, 2 - エタントリカルボン酸トリエチルエステル 82 g およびトリフルオロ酢酸 7.6 g を加え、100℃で24時間撹拌した。冷却後、混合物を酢酸エチル 500 ml で希釈し、次いで、10%塩酸、水および飽和炭酸水素ナトリウムで順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、標題化合物を得た。

NMR(CDC1₃) δ : 1.17(t, 3H), 1.28(t, 3H), 1.56(d, 3H), 3.03(dd, 2H).

3.60(dd, 2H), 4.12(q, 2H), 4.24(q, 2H), 5.48(q, 2H), 7.10-7.40(m, 5H),

$[\alpha]_D = -28.0^\circ$ (c=1%, メタノール)

参考例 5 3

(RS) - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸

85%水酸化カリウム13.9gをエタノール900mlに溶かし、1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3, 3 - ジカルボン酸ジエチルエステル70gを加え、室温で4時間攪拌した。溶液を減圧濃縮し、水500mlを加え、トルエン300mlで洗浄した。水層を氷冷下に10%塩酸水を加え酸性とし、酢酸エチル300mlで3回抽出した。抽出物を水洗し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して標記化合物を得た。融点128~135°C

参考例 5 4

(RS) - 3 - (N, N - ジベンジルカルバモイル) - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

(RS) - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸30.5gを1, 2 - ジクロロエタン92mlに溶かし、塩化チオニル11mlおよびN, N - ジメチルホルムアミドを1滴加え2時間還流し、減圧濃縮した。得られた油状物をトルエン39mlに溶かし、ジベンジルアミン23.7g、トリエチルアミン12.2gおよびトルエン130mlからなる溶液に氷冷下滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液を水、炭酸水素ナトリウム - 10%塩酸水、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物を得た。

参考例 5 5

(S) - N, N - ジベンジル - 3 - ヒドロキシメチル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミドおよび (R) - N, N - ジベンジル - 3 - ヒドロキシメチル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド

(RS) - 3 - (N, N-ジベンジルカルバモイル) - 1 - ((S) - α -メチルベンジル) - 5-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル 46 g をメタノール 700 ml に溶かし水冷下、水素化ホウ素ナトリウム 50 g を少しずつ加えた。室温で一夜放置した後、反応液を減圧濃縮した。酢酸エチル 200 ml を加え、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して、ジアステレオマー混合物を得る。この混合物を n-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) の混合溶媒を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離し、(S) 体：融点 140 ~ 142 °C、 $[\alpha]_D = -35.0^\circ$ (c = 1%, メタノール) および (R) 体：融点 164 ~ 166 °C、 $[\alpha]_D = -86.9^\circ$ (c = 1%, メタノール) をそれぞれ得た。

参考例 56

(R) - N, N-ジベンジル-3-フルオロメチル-1 - ((S) - α -メチルベンジル) - 5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド

(S) - N, N-ジベンジル-3-ヒドロキシメチル-1 - ((S) - α -メチルベンジル) - 5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 7.61 g をクロロホルム 80 ml に溶かし、ヘキサフルオロプロベンジエチルアミン 7.85 g を加え、1 時間加熱還流した。反応液を冷却後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物を展開溶媒 (n-ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1 の混合溶媒) を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の標題化合物を得た。融点 85 ~ 89 °C、 $[\alpha]_D = -31.6^\circ$ (c = 1%, メタノール)

参考例 57

(R) - N, N-ジベンジル-3-ヒドロキシメチル-1 - ((S) - α -メチルベンジル) - 5-オキソピロリジン-3-カルボキサミドを参考例 56 と同様に反応・処理して、(S) - N, N-ジベンジル-3-フルオロメチル-1 - ((S) - α -メチルベンジル) - 5-オキソピロリジン-3-カルボキサミドを得た。融点 113 ~ 115 °C、 $[\alpha]_D = -88.6^\circ$ (c = 1%, メタノール)

参考例 5 8

(S) - 3 - (N, N-ジベンジルアミノメチル) - 3-フルオロメチル-1-
- ((S) - α -メチルベンジル) ピロリジン

水素化アルミニウムリチウム 1. 23 g をテトラヒドロフラン 20 ml に懸濁し、(R) - N, N-ジベンジル-3-フルオロメチル-1-((S) - α -メチルベンジル) - 5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 7. 2 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を水冷下滴下し、室温で 1 時間攪拌後、3 時間攪拌還流した。反応液を冷却後、水 1. 23 ml およびテトラヒドロフラン 5 ml の混合溶媒を滴下し、次いで、水酸化ナトリウム 0. 18 g の 5 ml 水溶液を滴下し、一夜放置した。溶液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮し、次いで、展開溶媒 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2 : 1 の混合溶媒) を用い、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、油状の標題化合物を得た。 $[\alpha]_D^{20} = -13. 2^\circ$ (c = 1 %, メタノール)

参考例 5 9

(R) - 3 - (N, N-ジベンジルアミノメチル) - 3-フルオロメチル-1-
- ((S) - α -メチルベンジル) ピロリジン

参考例 5 8 と同様に (R) - N, N-ジベンジル-3-フルオロメチル-1-((S) - α -メチルベンジル) - 5-オキソピロリジン-3-カルボキサミドより油状の標題化合物を得た。 $[\alpha]_D^{20} = -44. 8^\circ$ (c = 1 %, メタノール)

参考例 6 0

(S) - 3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン

(S) - 3 - (N, N-ジベンジルアミノメチル) - 3-フルオロメチル-1-
- ((S) - α -メチルベンジル) ピロリジン 3. 84 g をエタノール 40 ml に溶解し、室温で 10 % パラジウム炭素 1. 54 g、ヒドラジン 1 水和物 2. 08 g を加え、2 時間還流した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧濃縮し、油状の標題化合物を得た。 $[\alpha]_D^{20} = +7. 8^\circ$ (c = 1 %, メタノール)

参考例 6 1

(R) - 3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン

参考例 6 0 と同様に (R) - 3 - (N, N-ジベンジルアミノメチル) - 3 - フルオロメチル - 1 - ((S) - α -メチルベンジル) ピロリジンより油状の標題化合物を得た。[α]_D = -7.9° (c=1%, メタノール)

参考例 6 2

(R) - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ((S) - α -メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸

参考例 5 2 で得た 1 - ((S) - α -メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3, 3 - ジカルボン酸ジエチルエステル 2.3 g にアセトン 3.40 ml と 0.05 M 燐酸カリウム緩衝液 (pH 8.0) 31.00 ml を加え、この液にエステラーゼ (シグマ社製) 6.5 ml を加え、30°C で 7 時間攪拌した。希塩酸で酸性にし、クロロホルム 200 ml で 3 回抽出し、減圧濃縮して標記化合物を得た。融点 137~139°C (分解)。[α]_D = -39.1° (c=1%, メタノール)

参考例 6 3

(R) - 3 - (N, N-ジベンジルカルバモイル) - 1 - ((S) - α -メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル

参考例 6 2 で得た (R) - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ((S) - α -メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸より、参考例 5 4 と同様に反応・処理して標記化合物を得た。[α]_D = -10.9° (c=1%, メタノール)

参考例 6 4

(S) - N, N-ジベンジル - 3 - ヒドロキシメチル - 1 - ((S) - α -メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド

参考例 6 3 で得た (R) - 3 - (N, N-ジベンジルカルバモイル) - 1 - ((S) - α -メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステルより参考例 5 5 と同様に反応・処理して標記化合物を得た。融点 135~137°C。[α]_D = -35.9° (c=1%, メタノール)

参考例 6 5

1 - ((R) - α -メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3, 3 - ジカ

ルボン酸ジエチルエステル

D-(+)- α -メチルベンジルアミンを用いて参考例52と同様に反応・処理して標記化合物を得た。 $[\alpha]_D = +27.6^\circ$ (c=1%, メタノール)

参考例66

(R)-3-エトキシカルボニル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸

参考例65で得た1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3,3-ジカルボン酸ジエチルエステルを用いて、参考例62と同様に反応・処理して標記化合物を得た。融点163(分解)。 $[\alpha]_D = +39.7^\circ$ (c=1%, メタノール)

参考例67

(RS)-3-エトキシカルボニル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸

参考例65で得られた1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3,3-ジカルボン酸ジエチルエステルを用いて参考例53と同様に反応・処理して標記化合物を得た。

参考例68

(RS)-3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル

参考例67で得られた(RS)-3-エトキシカルボニル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸32.1gをクロロホルム100mlに溶かし、塩化チオニル15mlおよびN,N-ジメチルホルムアミド1滴を加え、2時間還流し、減圧濃縮した。得られた油状物をトルエン39mlに溶かし、N-メチルベンジルアミン15.3g、トリエチルアミン12.7gおよびトルエン130mlからなる溶液に氷冷下滴下し、2時間還流した。反応液を水、炭酸水素ナトリウム10%塩酸水、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、標記化合物を得た。

NMR(CDCl₃, 100MHz) δ : 7.40-6.72(m, 10H), 5.46(q, 1H), 4.88-4.19(m, 2H),

4.04(q, 2H), 3.34-2.82(m, 4H), 2.68(s, 3H), 1.58 および 1.57(d, 3H), 1.20 および 1.06(t, 3H)

参考例 69

(R)-N-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-N-メチル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミドおよび (S)-N-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-N-メチル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド

参考例 68 により得られた (RS)-3-(N-ベンジル-N-メチルカルバモイル)-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル 39 g をメタノール 590 ml に溶かし、水冷下、水素化ホウ素ナトリウム 40 g を少しずつ加えた。室温で一夜放置した後、反応液を減圧濃縮し、酢酸エチル 170 ml を加え、水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去し、ジアステレオマー混合物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：酢酸エチル = 1 : 1）により分離精製し、(R)-N-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-N-メチル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド ($[\alpha]_D^{25} = +29.0^\circ$ (c = 1%, メタノール)) と (S)-N-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-N-メチル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド ($[\alpha]_D^{25} = +79.2^\circ$ (c = 1%, メタノール)) を得た。

参考例 70

(S)-N-ベンジル-3-フルオロメチル-N-メチル-1-((R)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド

(R)-N-ベンジル-3-ヒドロキシメチル-N-メチル-1-((R)- α -メチルベンシル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 11.5 g をクロロホルム 120 ml に溶かし、ヘキサフルオロプロベンジエチルアミン 14.2 g を加え、1.5 時間還流した。反応液を冷却後、水、炭酸水素ナトリウムで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：酢酸エチル＝１：１）により精製し、標記化合物を結晶として得た。融点 98～104℃、 $[\alpha]_D = +27.6^\circ$ （ $c=1\%$ 、メタノール）

参考例 7 1

(R)－3－(N－ベンジル－N－メチルアミノメチル)－3－フルオロメチル－1－((R)－ α －メチルベンジル)ピロリジン

水素化アルミニウムリチウム 1.1 g のテトラヒドロフラン溶液 60 ml 中に、(S)－N－ベンジル－3－フルオロメチル－N－メチル－1－((R)－ α －メチルベンジル)－5－オキソピロリジン－3－カルボキサミド 5.37 g のテトラヒドロフラン溶液 60 ml を室温にて滴下し、攪拌した。3 時間還流した後、氷冷し、テトラヒドロフラン 12 ml、水 1.2 ml の混合溶液を滴下し、さらに、15% 水酸化ナトリウム水溶液 1.2 ml と水 3.6 ml の混合溶液を加え、攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチルエステルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、 n －ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）により精製し、標記化合物を黄色油状物として得た。 $[\alpha]_D = +33.5^\circ$ （ $c=1\%$ 、メタノール）

参考例 7 2

(R)－3－フルオロメチル－3－メチルアミノメチルピロリジン

(R)－3－(N－ベンジル－N－メチルアミノメチル)－3－フルオロメチル－1－((R)－ α －メチルベンジル)ピロリジン 2.05 g をエタノール 55 ml に溶かし、10% パラジウム炭素 0.8 g およびヒドラジン 1 水和物 0.90 g を室温にて加え、40 分間還流した。反応液をセライト濾過後、濾液を減圧濃縮し、標記化合物を黄色油状物として得た。 $[\alpha]_D = -8.13^\circ$ （ $c=1\%$ 、メタノール）

参考例 7 3

(R)－3－ベンジルカルバモイル－1－((S)－ α －メチルベンジル)－5－オキソピロリジン－3－カルボン酸エチルエステル

(R) - 3 - エトキシカルボニル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 10 g をテトラヒドロフラン 100 ml に溶かし、ヒドロキシベンゾトリアゾール 0.89 g を加えて攪拌し、さらに氷冷下、ジシクロヘキシルカルボジイミド 6.76 g およびベンジルアミン 3.86 g を加え、室温にて 30 分間攪拌した。2 日間放置した後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液、水、希塩酸、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、n - ヘキサン：酢酸エチル = 4 : 1）により精製し、標記化合物を淡黄色油状物として得た。

NMR(CDCl₃, 100MHz) δ : 8.50-8.30(bs, 1H), 7.30-7.20(m, 10H), 5.30(q, 1H), 4.40-4.30(m, 2H), 4.10-3.90(m, 3H), 3.70(ABq, 1H), 3.00(ABq, 2H), 1.50(d, 3H), 1.05(t, 3H)

参考例 7 4

(S) - N - ベンジル - 3 - ヒドロキシメチル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド

(R) - 3 - ベンジルカルバモイル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル 12 g をメタノール 120 ml に溶かし、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム 10 g を加え、氷冷下 2 時間攪拌した。室温で一夜放置した後、反応液を減圧濃縮し、クロロホルムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム）により精製し、結晶化後、イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物を無色結晶として得た。融点 122 ~ 124 °C、 $[\alpha]_D^{25} = -35.0^\circ$ (c = 1%, メタノール)

参考例 7 5

(R) - N - ベンジル - 3 - フルオロメチル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド

(S) - N - ベンジル - 3 - ヒドロキシメチル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド 11.46 g をクロロホ

ルム 60 ml に溶かし、ヘキサフルオロプロベンジエチルアミン 14.8 g を加え、50 分間還流した。水冷下、氷水 100 ml を加え、クロロホルムで 2 回抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム）により精製し、標記化合物を結晶として得た。融点 114～116℃

参考例 76

(R)-N-ベンジル-3-フルオロメチル-N-メチル-1-((S)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド

60%水素化ナトリウム 0.51 g のジメチルホルムアミド溶液 20 ml に、水冷下、(R)-N-ベンジル-3-フルオロメチル-1-((S)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 3.72 g のジメチルホルムアミド溶液 30 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。さらに、水冷下、ヨウ化メチル 0.7 ml を加え、室温にて 5.5 時間攪拌した。反応液に、氷水 200 ml を加え、酢酸エチルエステルで 2 回抽出し、飽和食塩水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム）により精製し、結晶化後、イソプロピルエーテルで洗浄し、標記化合物を無色結晶として得た。融点 95～98℃、 $[\alpha]_D = -28.8^\circ$ (c=1%, メタノール)

参考例 77

(S)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-3-フルオロメチル-1-((S)- α -メチルベンジル)ピロリジン

(R)-N-ベンジル-3-フルオロメチル-N-メチル-1-((S)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミドより、参考例 71 と同様にして、標記化合物を油状物として得た。 $[\alpha]_D = -35.6^\circ$

(c=1%, メタノール)

参考例 78

(S)-3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピロリジン

(S)-3-(N-ベンジル-N-メチルアミノメチル)-3-フルオロメチル

ル-1-((S)- α -メチルベンジル) ピロリジンより、参考例 7 2 と同様に
して、標記化合物を黄色油状物として得た。[α]_D = +7.47° (c = 1%,
メタノール)

参考例 7 9

(S)-3-(N, N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチル-1-
-((S)- α -メチルベンジル) ピロリジン

1 規定のボラン-テトラヒドロフラン溶液 126 ml に参考例 5 6 で得た (R)-
-N, N-ジベンジル-3-フルオロメチル-1-((S)- α -メチルベンジ
ル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 14 g のテトラヒドロフラン
40 ml 溶液を加え 4 時間攪拌還流した。氷冷下、3 規定塩酸 48 ml を滴下し、
2 時間攪拌還流した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢酸エチルで
抽出、水洗、乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムを用いて精製し、油状の標題化合
物を得た。

参考例 8 0

参考例 5 7 で得た (S)-N, N-ジベンジル-3-フルオロメチル-1-(
(S)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミドを
参考例 7 9 と同様に反応、処理して、(R)-3-(N, N-ジベンジルアミノ
メチル)-3-フルオロメチル-1-((S)- α -メチルベンジル) ピロリジ
ンを得た。

参考例 8 1

(S)-3-(N, N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチル-1-
-((S)- α -メチルベンジル) ピロリジン

参考例 5 6 で得た (R)-N, N-ジベンジル-3-フルオロメチル-1-(
(S)- α -メチルベンジル)-5-オキソピロリジン-3-カルボキサミド 2
8.6 g のテトラヒドロフラン 300 ml 溶液に水素化ホウ素ナトリウム 12.2
g を加え、濃硫酸 8.6 ml とテトラヒドロフラン 100 ml の溶液を 1 時間か
けて 5°C 以下で滴下した後、1 時間攪拌還流した。氷冷下、3 規定塩酸 78 ml
を滴下し、1 時間攪拌還流した。水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、酢

酸エチルで抽出、水洗、乾燥、濃縮後、シリカゲルカラムを用いて精製し、油状の標題化合物を得た。

参考例 8 2

参考例 5 7 で得た (S) - N, N - ジベンジル - 3 - フルオロメチル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミドを参考例 8 1 と同様に反応、処理して、(R) - 3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 3 - フルオロメチル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) ピロリジンを得た。

参考例 8 3

(1) (S) - 3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 1 - エトキシカルボニル - 3 - フルオロメチルピロリジン

参考例 5 8 で得た (S) - 3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 3 - フルオロメチル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) ピロリジン 62 g をトルエン 620 ml に溶解し、クロルギ酸エチル 40 ml を加え、75 から 80 °C で 5 時間攪拌した。不溶物を除き、炭酸カリウム水溶液、水、1 規定クエン酸水溶液、水で順次洗浄し、乾燥後、濃縮して油状の標題化合物を得た。

NMR(CDC1₃) δ : 1.22(t, 3H), 1.5-1.7(m, 2H), 2.62(s, 2H), 2.8-3.4(m, 4H), 3.59(ABq, 4H), 4.07(q, 2H), 4.30(d, 2H), 7.15-7.35(m, 10H)

(2) (R) - 3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 3 - フルオロメチルピロリジン

(S) - 3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 1 - エトキシカルボニル - 3 - フルオロメチルピロリジン 52 g をイソプロピルアルコール 500 ml に溶解し、水酸化カリウム 27 g を加え、40 時間攪拌還流した。濃縮後、水 300 ml を加え、酢酸エチルで抽出、水洗、乾燥後、濃縮して油状の標題化合物を得た。

NMR(CDC1₃) δ : 1.40-1.60(m, 2H), 2.23(bs, 1H), 2.50-2.90(m, 5H), 3.60(s, 4H), 4.34(d, 2H), 7.15-7.35(m, 10H)

参考例 8 4

(1) 参考例 59 で得た (R) - 3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 3 - フルオロメチル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) ピロリジンを参考例 83 (1) と同様に反応、処理して、(R) - 3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 1 - エトキシカルボニル - 3 - フルオロメチルピロリジンを得た。

NMR(CDC1₃) δ : 1.21(t, 3H), 1.55-1.75(m, 2H), 2.61(s, 2H), 2.80-3.40(m, 4H), 3.58(ABq, 4H), 4.06(q, 2H), 4.30(d, 2H), 7.15-7.35(m, 10H)

(2) (R) - 3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 1 - エトキシカルボニル - 3 - フルオロメチルピロリジンを参考例 83 (2) と同様に反応、処理して、(S) - 3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 3 - フルオロメチルピロリジンを得た。

NMR(CDC1₃) δ : 1.40-1.60(m, 2H), 2.35(s, 1H), 2.55-2.9(m, 5H), 3.60(s, 4H), 4.33(d, 2H), 7.15-7.35(m, 10H)

参考例 85

(1) (R) - 3 - (N, N - ジベンジルカルバモイル) - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸

参考例 63 で得た (R) - 3 - (N, N - ジベンジルカルバモイル) - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル 48.5 g をメタノール 250 ml に溶解し、水酸化ナトリウム 16 g と水 125 ml の溶液を加え、40°C で 2 時間攪拌した。濃縮後、トルエンで洗浄し、6 規定塩酸で酸性とし、クロロホルムを用いて抽出した。水洗、乾燥、濃縮後、イソプロピルエーテルで結晶化させ、濾取し、標題化合物を得た。融点 138~139°C

(2) (S) - 3 - N, N - ジベンジル - 3 - ヒドロキシメチル - 1 - ((S) - α - メチルベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミド

N, N - ジメチルホルムアミド 877 mg をジクロルメタン 20 ml に溶解し、氷冷下、オギザリルクロリド 2.93 ml を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。濃縮後、アセトニトリル 10 ml、テトラヒドロフラン 20 ml を加え、氷冷下、(R) - 3 - (N, N - ジベンジルカルバモイル) - 1 - ((S) - α - メチル

ベンジル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸 4.57 g とテトラヒドロフラン 10 ml の溶液を滴下し、同温度で 1 時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム 908 mg と N, N - ジメチルホルムアミド 25 ml の溶液を氷冷下に滴下し、同温度で 1.5 時間攪拌した後、2 規定塩酸 20 ml を加えた。酢酸エチルを用いて抽出し、水洗、乾燥、濃縮後、イソプロピルエーテルで結晶化させ、濾取し、標題化合物を得た。

参考例 86

参考例 51 (1) で得た 1 - ベンジル - 3 - (N, N - ジベンジルカルバモイル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸を参考例 85 (2) と同様に反応、処理して、1 - ベンジル - 3 - N, N - ジベンジル - 3 - ヒドロキシメチル - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボキサミドを得た。融点 127 ~ 129 °C

また、上記参考例のいずれかの方法を用いることにより、下記の化合物を得ることができる。

○ 1 - ベンジル - 3 - ジメチルアミノメチル - 3 - ヒドロキシメチルピロリジン
NMR(CDCl₃) δ: 1.2-1.8(m, 2H), 2.1-2.4(m, 2H), 2.2(s, 6H), 2.5(s, 2H), 2.6-2.9(m, 2H), 3.5-3.6(m, 4H), 5.3(bs, 1H), 7.2-7.3(m, 5H)

○ 1 - ベンジル - 3 - ジメチルアミノメチル - 3 - フルオロメチルピロリジン
NMR(CDCl₃) δ: 1.5-1.7(m, 2H), 2.1-2.7(m, 6H), 2.25(s, 6H), 3.55(s, 2H), 4.1(d, 1H), 4.55(d, 1H), 7.2-7.3(m, 5H)

○ 1 - ベンジル - 3 - シクロプロピルアミノメチル - 3 - ヒドロキシメチルピロリジン
NMR(CDCl₃) δ: 0.3-0.5(m, 4H), 1.3-1.8(m, 2H), 1.9-2.1(m, 1H), 2.2-2.8(m, 4H), 2.9(s, 2H), 3.6(s, 4H), 7.1-7.3(m, 5H)

○ 1 - ベンジル - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル 融点 95 ~ 97 °C

○ 1 - ベンジル - 3 - (N - ベンジル - N - エチルカルバモイル) - 5 - オキソピロリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル
NMR(CDCl₃) δ: 1.16(t, 3H), 1.26(t, 3H), 3.12(s, 2H), 3.55(d, 1H).

3.9-4.8(m, 9H), 7.2-7.3(m, 10H)

○ 1-ベンジル-3-(シクロプロピルカルバモイル)-5-オキソピロリジン
-3-カルボン酸エチルエステル

NMR(CDCI₃) δ: 0.3-0.5(d, 2H), 0.6-0.8(m, 2H), 1.2(t, 3H),

2.5-2.8(m, 1 H), 3.05(d, 2H), 3.65(d, 2H), 4.15(q, 2H), 4.4(d, 2H),

6.4(bs, 1H), 7.1-7.3(m, 5H)

○ 1-ベンジル-3-(N-ベンジル-N-シクロプロピルカルバモイル)-5
-オキソピロリジン-3-カルボン酸エチルエステル

NMR(CDCI₃) δ: 0.6-0.8(d, 4H), 1.2(t, 3H), 2.2-2.6(m, 1H),

3.15(s, 2H), 3.6(d, 1H), 3.9-4.2(m, 3H), 4.3-4.7(m 4H), 7.0-7.3(m, 10H)

参考例 8 7

7-(3-アミノメチル-3-ヒドロキシメチルピロリジン-1-イル)-1-
シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ
-3-キノリンカルボン酸

参考例 4 2 (4) で得られた 3-アミノメチル-3-ヒドロキシメチルピロリ
ジン 0.78 g と 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ
-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸, BF₃ キレート 0.82
g をジメチルスルホキシド 10 ml に溶解し、一夜室温にて攪拌した。溶媒を減
圧下に留去し、メタノール 15 ml、トリエチルアミン 1 ml を加え、2 時間還
流した。溶媒を減圧下に留去し、エタノールを加えて結晶化させ、さらにエタノ
ール-アンモニアより再結晶させて、標題化合物を 0.57 g 得た。融点 198
~200°C

参考例 8 8

7-(3, 3-ビス(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロ
プロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-
キノリンカルボン酸

参考例 4 6 (2) で得られた 3,3-ビス(ヒドロキシメチル)ピロリジン 0.61
g と 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキ

シ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、BF₃キレート0.62gを参考例87と同様に反応、処理することにより、標題化合物を0.44g得た。融点255~257°C

実施例7

7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例43(5)で得られた3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン0.660gと1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、BF₃キレート0.69gをアセトニトリル5mlに溶解し、一夜室温にて攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、エタノールを加えて結晶化させた。得られた結晶にメタノール80ml、トリエチルアミン5mlを加え、2時間還流した。溶媒を減圧下に留去し、エタノールを加えて結晶化させ、さらにエタノールより再結晶させて、標題化合物を0.38g得た。融点192~194°C

実施例8

7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸メチルエステル

実施例7で得られた7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸8.9gをメタノール100mlに懸濁し、氷冷下攪拌しながら塩化チオニル3.2mlを滴下した。滴下終了後、一夜還流した。メタノールおよび過剰の塩化チオニルを減圧留去した後、残留物を水に溶解させ、炭酸カリウムでアルカリ性とした。クロロホルムで2回抽出後、乾燥し、濃縮乾固することにより、標題化合物9.8gを得た。融点143~145°C

実施例9

(1) (S) - (+) - 7 - (3 - アミノメチル - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸メチルエステル

実施例 8 で得られた化合物 8. 1 g、メタノール 32 ml 溶液に、(R) - O - メチルマンデル酸 2. 2 g、メタノール 8 ml 溶液を加え、室温に 3 日間放置した。析出した結晶を濾取し、メタノールより 4 回再結晶した後、得られた結晶を水に懸濁し、炭酸カリウムでアルカリ性としクロロホルムで抽出した。水洗、乾燥後、濃縮して、標題化合物 1. 1 g を得た。融点 150 ~ 152 °C、光学純度 95 % ee 以上 (HPLC)

(2) (S) - (+) - 7 - (3 - アミノメチル - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸

(1) で得られた光学活性エステル 1. 1 g をメタノール 10 ml に溶解させ、水酸化カリウム 0. 22 g 含有の水溶液 2 ml を加え、室温で一夜攪拌した。溶媒を留去後、残留物を水に溶解させ、酢酸で pH 7 とした。クロロホルムで抽出後、乾燥濃縮し、エタノールより再結晶して、標題化合物 0. 42 g を白色結晶として得た。融点 186 ~ 188 °C、 $[\alpha]_D = +40. 1^\circ$ (1. 50 % メタノール - クロロホルム)、光学純度 95 % ee 以上 (HPLC)

実施例 10

(1) (R) - (-) - 7 - (3 - アミノメチル - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸メチルエステル

実施例 9 (1) で得られた母液より回収したエステルを、メタノール 28 ml に溶解させ、(S) - O - メチルマンデル酸 1. 9 g、メタノール 7 ml 溶液を加え、一夜室温に放置した。析出した結晶を濾取し、メタノールより 3 回再結晶した。得られた結晶を水に懸濁し、炭酸カリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。水洗、乾燥後、濃縮して標題化合物 1. 1 g を得た。融点 151 ~ 152 °C、光学純度 95 % ee 以上 (HPLC)

(2) (R) - (-) - 7 - (3 - アミノメチル - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸

(1) で得られた光学活性エステル 1. 1 g を実施例 9 (2) と同様に反応させ、標題化合物 0. 55 g を白色結晶として得た。融点 187 ~ 189 °C、

$[\alpha]_D = -39.4^\circ$ (1. 50 % メタノール - クロロホルム)、光学純度 95 % ee 以上 (HPLC)

実施例 11

(S) - (+) - 7 - (3 - アミノメチル - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸

参考例 60 で得られた (S) - 3 - アミノメチル - 3 - フルオロメチルピロリジン 0. 88 g、トリエチルアミン 0. 45 g と 1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、BF₃ キレート 1. 52 g を実施例 7 と同様に反応、処理し、クロロホルム - エタノールより再結晶することにより、標題化合物を得た。融点 188 ~ 190 °C、 $[\alpha]_D = +24.9^\circ$ (c = 1 %, 酢酸)

実施例 12

(R) - (-) - 7 - (3 - アミノメチル - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロプロピル - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸

参考例 61 で得られた (R) - 3 - アミノメチル - 3 - フルオロメチルピロリジン 0. 88 g、トリエチルアミン 0. 45 g と 1 - シクロプロピル - 6, 7 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸、BF₃ キレート 1. 52 g を実施例 7 と同様に反応、処理し、クロロホルム - エタノールより再結晶することにより、標題化合物を得た。融点 189 ~ 191 °C、 $[\alpha]_D = -25.3^\circ$ (c = 1 %, 酢酸)

実施例 13

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピロリジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例45(2)で得られた3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピロリジン1.46gと1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、BF₃キレート1.37gを実施例7と同様に反応、処理し、エタノール-アンモニアより再結晶させることにより、標題化合物を0.51g得た。融点208~210℃

参考例89

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピペリジン-1-イル)-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例47(6)で得られた3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピペリジンと1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、BF₃キレート0.44gを実施例7と同様に反応、処理し、クロロホルム-エタノールより再結晶させることにより、標題化合物を0.20g得た。融点135~138℃

参考例90

7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピペリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例48(5)で得られた3-アミノメチル-3-フルオロメチルピペリジンと1-シクロプロピル-6,7-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、BF₃キレート1.70gを実施例7と同様に反応、処理し、シリカゲルカラムにて精製し、淡黄色アモルファスとして標題化合物を1.20g得た。

NMR(DMSO-d₆) δ: 0.60-1.30(m, 4H), 1.32-1.88(m, 4H), 2.86(s, 2H), 3.04-3.34(m, 4H), 3.68(s, 3H), 3.96-4.26(m, 1H), 4.56(d, 2H).

7.66(d, 1H), 8.64(s, 1H)

実施例 14

(R) - (-) - 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピロリジン-1-イル) - 1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 72 で得られた (R) - 3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピロリジン 0.97 g をアセトニトリル溶液 26 ml に溶かし、トリエチルアミン 0.62 ml と 1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、BF₃ キレート 1.52 g を加え、実施例 7 と同様に反応を行い処理した後、エタノール-アンモニア水より再結晶することにより、標記化合物を無色結晶として得た。融点 156 ~ 157°C、 $[\alpha]_D = -51.9^\circ$ (c=1%, 酢酸)

実施例 15

(S) - (+) - 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピロリジン-1-イル) - 1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 78 で得られた (S) - 3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピロリジンより、実施例 13 と同様に反応、処理して、標記化合物を無色結晶として得た。融点 150 ~ 152°C、 $[\alpha]_D = +59.3^\circ$ (c=1%, クロロホルム : メタノール = 1 : 1)

実施例 16

(1) (S) - 1-シクロプロピル-7-(3-(N, N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル) - 6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

参考例 83 (2) で得た (R) - 3-(N, N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン 23 g、1-シクロプロピル-6, 7-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、BF₃ キレート 21 g、トリエチルアミン 6.5 g とアセトニトリル 200 ml

の混合物を14時間攪拌した。濃縮後、エタノールを加え、得られた結晶を濾取した。この結晶にメタノール200ml、クロロホルム100ml、トリエチルアミン50mlを加え、4時間攪拌還流した。濃縮後、エタノールを加え、得られた結晶を濾取し、標題化合物を得た。

(2) (S)-7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(S)-1-シクロプロピル-7-(3-(N,N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸19.58gをエタノール300mlに溶解し、10%パラジウム-炭素3.9g、ヒドラジン1水和物5.0gを加え、4時間攪拌還流した。析出した結晶を2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え溶解し、濾取して、触媒を除いた。濃縮後、水100mlを加え、希塩酸を用いpH7に調整した。析出した結晶を濾取し、標題化合物を得た。融点188~190℃

実施例17

(S)-7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

実施例16(1)で得た(S)-1-シクロプロピル-7-(3-(N,N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸7.51gをエタノール40ml、メタノール40mlに懸濁し6規定塩酸4.3ml、10%パラジウム-炭素1.5gを加え、40℃で水素を吹き込んだ。反応終了後、触媒を除き、濃縮後、アセトン170mlを加え、析出した標題化合物の塩酸塩を結晶として濾取した。融点213~217℃

得られた塩酸塩を水100mlに溶解し、4規定水酸化ナトリウム水溶液を用いpH7に調整した。析出した結晶を濾取し、標題化合物を得た。融点196~

198°C

実施例18

(1) (S) - 1 - シクロプロピル - 7 - (3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸

1 - シクロプロピル - 6, 7, 8 - トリフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 5 g、(R) - 3 - N, N - ジベンジルアミノメチル - 3 - フルオロメチルピロリジン 6.6 g、トリエチルアミン 2.0 g をアセトニトリル 75 ml に溶解し、7.5 時間攪拌した。冷却後、析出した結晶を濾取し、標題化合物を淡黄色結晶として得た。融点 185 ~ 186°C、 $[\alpha]_D = +4.3^\circ$ (c = 1%, クロロホルム)

(2) (S) - 1 - シクロプロピル - 7 - (3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル) - 6 - フルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 8 - メトキシ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸

(S) - 1 - シクロプロピル - 7 - (3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル) - 6, 8 - ジフルオロ - 1, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - 3 - キノリンカルボン酸 3 g、ナトリウムメトキシド 1.4 g にジメチルアセタミドを加え、100°C で 2 時間攪拌した。冷却後、水を加え、酢酸にて、pH 6.0 に調整した。酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、濃縮し、イソプロピルエーテル - エタノールで結晶化させ、濾取した。エタノールから再結晶し、標題化合物を得た。融点 132 ~ 133°C、 $[\alpha]_D = +42.0^\circ$ (c = 1%, クロロホルム)

実施例19

(1) (S) - 4 - (3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 3 - フルオロメチルピロリジン - 1 - イル) - 2, 3, 5 - トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステル

2, 3, 4, 5 - テトラフルオロベンゾイル酢酸エチルエステル 13.2 g、(R) - 3 - (N, N - ジベンジルアミノメチル) - 3 - フルオロメチルピロリ

ジン 18.2 g、トリエチルアミン 5.6 g をジメチルスルホキシド 54 ml に溶解し、100℃で5時間加熱撹拌した。冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝50：1）により精製し、標記化合物を黄色油状物として得た。 $[\alpha]_D = -10.5^\circ$ （ $c=1\%$ 、クロロホルム）

NMR(CDCl₃) δ : 1.36(t, 3H), 1.70(t, 3H), 2.65(s, 2H), 3.55(m, 4H), 3.60(s, 4H), 3.86(d, 2H), 4.00-4.38(m, 3H), 4.63(s, 1H), 7.25(m, 11H)

(2) (S)-2-(4-(3-(N,N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-2,3,5-トリフルオロベンゾイル)-3-シクロプロピルアミノアクリル酸エチルエステル

(S)-4-(3-(N,N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-2,3,5-トリフルオロベンゾイル酢酸エチルエステル 5.2 g、ジメチルホルムアミドジメチルアセタール 2.5 ml を乾燥トルエン 30 ml に溶解し、8時間還流した。濃縮後、乾燥エタノール 15 ml に溶解し、シクロプロピルアミン 0.53 g を加え、室温にて4.5時間撹拌し、濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝100：1）により精製し、標記化合物を淡黄色油状物として得た。 $[\alpha]_D = +15.9^\circ$ （ $c=1\%$ 、クロロホルム）

NMR(CDCl₃) δ : 0.83(m, 4H), 1.00-1.13(t, 3H), 1.66(m, 2H), 2.69(s, 1H), 2.93(m, 1H), 3.20-3.55(m, 4H), 3.60(s, 4H), 4.08(m, 2H), 4.35(dd, 1H), 4.45(dd, 1H), 6.78-7.05(m, 1H), 7.26(m, 10H), 7.95-8.15(d, 1H)

(3) (S)-1-シクロプロピル-7-(3-(N,N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル

(S)-2-(4-(3-(N,N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-2,3,5-トリフルオロベンゾイル)-3-シクロプロピルアミノアクリル酸エチルエステル 0.3 g を乾燥ジメチルホル

ムアミド1.5 mlに溶解し、炭酸カリウム0.07 gを加え、50℃で7.5時間攪拌した。冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝50：1）により精製し、標記化合物を淡黄色油状物として得た。 $[\alpha]_D^{25} = +1.93^\circ$ （ $c = 1\%$ 、クロホルム）

NMR(CDCl₃) δ : 1.05(bs, 2H), 1.16(d, 2H), 1.40(t, 3H), 1.73(m, 2H), 2.70(s, 1H), 3.26-3.58(m, 4H), 3.63(q, 4H), 3.82(m, 1H), 4.37(q, 3H), 4.50(q, 1H), 7.10-7.36(m, 11H), 7.80(d, 1H), 8.50(s, 1H)

(4) (S)-1-シクロプロピル-7-(3-(N, N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸

(S)-1-シクロプロピル-7-(3-(N, N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-6, 8-ジフルオロ-1, 4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル7.5 gをエタノール100 mlに溶解し、水10 mlに溶解した水酸化ナトリウム0.62 gを加え、50℃で2時間攪拌した。濃縮後、水を加え、希塩酸でpH 6.5に調整し、析出した結晶を濾取し、熱エタノールで洗浄した。得られた結晶をN, N-ジメチルホルムアミドから再結晶し、標記化合物を淡黄色結晶として得た。融点184～186℃、 $[\alpha]_D^{25} = +4.8^\circ$ （ $c = 1\%$ 、クロロホルム）

得られた化合物は、実施例18(2)と同様に反応、処理することによって8位メトキシ体とすることができる。

実施例20

(1) (S)-4-(3-(N, N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-2, 3, 5-トリフルオロ安息香酸

2, 3, 4, 5-テトラフルオロベンゾイル安息香酸10 g、(R)-3-(N, N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン19.3 g、トリエチルアミン5.8 gをジメチルスルホキシド25 mlに溶解し、110℃で6時間加熱攪拌した。冷却後、水を加え、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、

濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝30：1）により精製し、結晶を得た。含水エタノールから再結晶し、標題化合物を白色粉末結晶として得た。融点140～145℃、 $[\alpha]_D = -10.9^\circ$ （ $c=1\%$ 、クロロホルム）

(2) (S)-4-(3-(N,N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-2,3,5-トリフルオロ安息香酸クロライド・塩酸塩

(S)-4-(3-(N,N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-2,3,5-トリフルオロ安息香酸12.6gを乾燥1,2-ジクロルエタン63mlに溶解し、乾燥ジメチルホルムアミド2滴を加えた。室温下、塩化チオニル2.3mlを加え、2時間還流した。反応液を濃縮し、標題化合物を淡灰色結晶として得た。融点170～173℃（分解）

(3) (S)-1-シクロプロピル-7-(3-(N,N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-6,8-ジフルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸エチルエステル

(S)-4-(3-(N,N-ジベンジルアミノメチル)-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-2,3,5-トリフルオロ安息香酸クロライド・塩酸塩0.97gをアセトニトリル8mlに溶解し、室温で攪拌しながら、N,N-ジメチルアミノアクリル酸エチルエステル0.27g、トリエチルアミン0.4gをアセトニトリル1mlに溶解し滴下した。室温で1時間、50℃で4時間攪拌した。反応液を室温に戻し、シクロプロピルアミン0.11gを加えた。さらに、室温で3時間攪拌後、反応液を濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、濃縮した。残渣に乾燥ジメチルホルムアミド3ml、炭酸カリウム0.26gを加え、60℃で8時間攪拌した。水を加え、酢酸エチルにて抽出、水洗、乾燥後、濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、クロロホルム：メタノール＝30：1）により精製し、標題化合物を淡黄色油状物として得た。

得られた化合物は、実施例19(4)、次いで実施例18(2)と同様に反応、

処理することによって8位メトキシ体とすることができる。

また、上記参考例および実施例のいずれかの方法を用いることにより、下記の化合物を得ることができる。

○1-シクロプロピル-7-(3-ジメチルアミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点178~180℃

○1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-7-(3-ヒドロキシメチル-3-メチルアミノメチルピペリジン-1-イル)-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、融点166~169℃

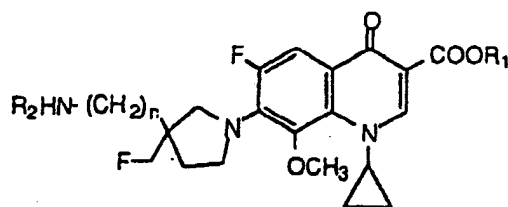
発明の作用、効果

本発明の一般式(I)の $n=0$ の化合物、その光学異性体及びその塩、並びにその水和物は、従来のキノロンカルボン酸系抗菌剤のグラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ、グラム陽性菌に対してin vitro及びin vivo で増強された効力から広い抗菌力を有する。また本発明化合物は、現在の薬剤では治療が困難なMRSAに対しても有効な抗菌作用を示し、特に従来、全く有効な薬剤が存在していなかったキノロン耐性黄色ブドウ球菌に対しても優れた抗菌作用を有し、嫌気性菌、マイコプラズマ及び抗酸菌等にも強い抗菌力を有することより、新たな抗菌剤としてより優れた臨床効果が期待される。さらに本発明化合物は、ラセミ体の状態においても小核出現頻度及び中枢毒性等の治療上好ましくない効果が、従来の抗菌剤よりも軽減し、光学活性体に分割すると、従来の平面構造のみを記載した文献では知り得なかった効果として上記治療上の好ましくない効果を、更に軽減させることを見い出した。この光学活性体の中でも特に(S)体は上記の効果が著しい。

また、本発明の一般式(I)の $n=1$ の化合物は、グラム陰性菌に対する強い抗菌力を維持しつつ、グラム陽性菌に対してin vitroおよびin vivo で増強された効力と広い抗菌作用を有する。また、問題となる中枢性等の副作用がほとんどなく、低毒性を示すことから、抗菌剤として臨床的により優れた有用性が期待される。特に、従来のキノロンカルボン酸系抗菌剤と比較して、グラム陰性菌に対

して同等以上の抗菌力を維持しつつ、黄色ブドウ球菌、表皮ブドウ球菌、肺炎球菌、腸球菌等のグラム陰性菌に対して著しく増強された抗菌力を有し、さらに、MRSAおよびキノロン耐性のMRSA、表皮ブドウ球菌または腸球菌に対して強力な抗菌力を示すとともに、嫌気性菌、クラミジア、マイコプラズマおよび抗酸菌に対しても強い抗菌力を示した。これら広範囲の菌に対する強いin vitro抗菌力はマウス感染治療効果に十分反映されることが実証されたことから、これら病原菌による種々の感染症の治療薬として臨床上優れた効果が期待できる。特に現在、院内感染症の起炎菌として臨床上非常に重大な問題となっている多剤耐性のMRSAや、複雑性尿路感染症の起炎菌のうち経口セフェムとキノロン剤の双方に耐性を示す表皮ブドウ球菌や腸球菌による感染症に適切な治療薬がない現状では、本化合物の臨床上の有用性は極めて高いものとする。本化合物は既に上述のように耐性菌を含め極めて広範囲の病原菌に対し、抗菌力を示すことから、制癌剤その他の薬剤投与により免疫不全になった患者の細菌感染症治療薬として長期間投与しても菌交代現象が起こりにくいことが期待される。

1. 下記一般式



(式中、 R_1 は、水素原子、低級アルキル基、フェニルアルキル基又は生体内で加水分解され得るエステル残基を意味し、 R_2 は水素原子又はメチル基を意味し、 n は、0 又は1の整数を意味する)

で表される8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

2. R_1 =水素原子、 $n = 0$ である請求の範囲1記載の8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

3. R_1 =水素原子、 $n = 1$ である請求の範囲1記載の8-メトキシキノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

4. 7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノピロリジン-1-イル)-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、及び1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-フルオロメチル-3-メチルアミノメチルピロリジン-1-イル)-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-

オキソ-3-キノリンカルボン酸から選ばれる請求の範囲1記載の8-メトキシ-キノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

5. 7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、(R)-7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、及び(S)-7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸から選ばれる請求の範囲1、2又は4記載の8-メトキシ-キノロンカルボン酸誘導体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

6. (S)-7-(3-アミノ-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸又はその製薬上許容しうる塩。

7. 7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、(R)-7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸、及び(S)-7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸から選ばれる請求の範囲1、3又は4記載の8-メトキシ-キノロンカルボン酸誘導体及びその製薬上許容しうる塩、並びにその水和物。

8. (S)-7-(3-アミノメチル-3-フルオロメチルピロリジン-1-イル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1, 4-ジヒドロ-8-メトキシ-4-オキソ-3-キノリンカルボン酸又はその製薬上許容しうる塩。

9. 請求の範囲 1 乃至 8 記載の 8-メトキシ-キノロンカルボン酸誘導体、その光学異性体又はそれらの製薬上許容しうる塩、又はその水和物と製薬上許容しうる担体からなる医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01925

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl⁵ C07D401/04, A61K31/47

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁵ C07D401/04, A61K31/47

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, A, 4-69388 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), March 4, 1992 (04. 03. 92), Claim & US, A, 5157117	1-9
A	JP, A, 4-211077 (Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.), August 3, 1992 (03. 08. 92), Claim & EP, A1, 443498	1-9
A	JP, A, 3-72476 (Daiichi Seiyaku Co., Ltd.), March 27, 1991 (27. 03. 91), Claim, (Family: none)	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

April 19, 1994 (19. 04. 94)

Date of mailing of the international search report

May 24, 1994 (24. 05. 94)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ³ C07D401/04, A61K31/47		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl. ³ C07D401/04, A61K31/47		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, A, 4-69388 (杏林製薬株式会社), 4. 3月. 1992 (04. 03. 92), 特許請求の範囲 & US, A, 5157117	1-9
A	JP, A, 4-211077 (杏林製薬株式会社), 3. 8月. 1992 (03. 08. 92), 特許請求の範囲 & EP, A1, 443498	1-9
A	JP, A, 3-72476 (第一製薬株式会社),	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日
19. 04. 94		24.05.94
名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 池田 正 人 ㊞ 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

C (続き)。 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
	<p>27. 3月. 1991 (27. 03. 91), 特許請求の範囲 (ファミリーなし)</p>	